

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 décembre 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/098852 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **C07D**

rue Malbec, F-81100 Castres (FR). **ETIEVANT, Chantal**
[FR/FR]; 24, rue Henry IV, F-81100 Castres (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01905

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(22) Date de dépôt international : 5 juin 2002 (05.06.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(81) États désignés (*national*) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US,
ZA.

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/07384 6 juin 2001 (06.06.2001) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **PIERRE
FABRE MEDICAMENT** [FR/FR]; 45, Place Abel Gance,
F-92100 Boulogne (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

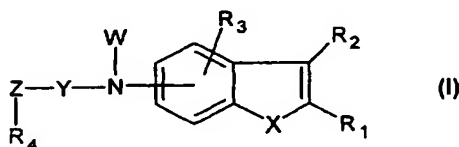
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **PEREZ,**
Michel [I·R/I·R]; 45, chemin de la Pique, F-81100 Castres
(FR). **LAMOTHE, Marie** [FR/FR]; 32, chemin du Cor-
poral, F-81100 Castres (FR). **HILL, Bridget** [GB/FR]; 10,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL BENZOTHIENYL OR INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND USE THEREOF AS INHIBITORS
OF PRENYL TRANSFERASE PROTEINS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE BENZOTHIENYLE OU D'INDOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION
COMME INHIBITEURS DE PROTEINES PRENYL TRANSFERASE



(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I), wherein, in particular: W represents H, SO₂R₅, CO(CH₂)_nR₅, (CH₂)_nR₆, CS(CH₂)_nR₅; X represents S or NH; Y represents (CH₂)_p, CO, (CH₂)_pCO, CH=CH-CO; Z represents a heterocycle, imidazole, benzimidazole, isoxazole, tetrazole, oxadiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline, quinoline, thiophene; R₁ represents COOR₆, CONR₆R₇, CO-NH-CH(R₆)-COOR₇, CH₂NR₆R₇, CH₂OR₆, (CH₂)_pR₆, CH=CHR₆; R₂ represents in particular hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, a substituted or unsubstituted phenyl; R₃ and R₄ represent hydrogen, C₁-C₆ alkyl; R₅ represents a substituted or unsubstituted phenyl or naphthyl; R₆ and R₇, identical or different, represent hydrogen, C₁-C₁₅ alkyl, a heterocycle, an aryl; n represents 0 to 10; p represents 1 to 6.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à des composés répondant à la formule générale (I); dans laquelle, en particulier, W représente H, SO₂R₅, CO(CH₂)_nR₅, (CH₂)_nR₆, CS(CH₂)_nR₅; X représente S ou NH; Y représente (CH₂)_p, CO, (CH₂)_pCO, CH=CH-CO; Z représente un hétérocycle, imidazole, benzimidazole, isoxazole, tétrazole, oxadiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline, quinoline, thiophène; R₁ représente COOR₆, CONR₆R₇, CO-NH-CH(R₆)-COOR₇, CH₂NR₆R₇, CH₂OR₆, (CH₂)_pR₆, CH=CHR₆; R₂ représente notamment Hydrogène, C₁-C₁₀ alkyle un phényle non substitué ou substitué R₃ et R₄ représente Hydrogène, C₁-C₆ alkyle; R₅ représente un Phényle ou un naphthyle non substitué ou substitué; R₆ et R₇ identiques ou différents, représentent Hydrogène, C₁-C₁₅ alkyle, un hétérocycle, un aryle; n représente 0 à 10 p représente 1 à 6.

WO 02/098852 A2

NOUVEAUX DERIVES DE BENZOTHIENYLE OU D'INDOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE PROTEINES PRENYL TRANSFERASE

5 La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de benzothiényne ou d'indole, leur procédé de fabrication, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicament, en particulier comme inhibiteurs de protéines prényl transférase.

10 Les oncogènes *ras* (*Ha-ras*, *Ki4a-ras*, *Ki4b-ras* et *N-ras*) sont présents dans de nombreux cancers humains comme le cancer du pancréas, du colon ainsi que certains types de leucémie (Barbacid M. *Ann. Rev. Biochem.*, 1987, 56:779-827 ; Bos J.-L. *Cancer Res.*, 1989, 49: 4682-4689). Les protéines Ras sont impliquées dans le processus de signalisation qui relie les facteurs de croissance, de la surface de la cellule, à la prolifération cellulaire.

15 Dans des cellules normales des études biochimiques ont montré que les protéines Ras à l'état inactif sont liées au GDP. Après activation des récepteurs des facteurs de croissance, les protéines Ras échangent le GDP pour le GTP et subissent un changement de conformation. Cette forme activée de la protéine Ras propage le signal de croissance jusqu'à ce que la protéine Ras retourne à son état inactif par hydrolyse du GTP en GDP.

20 Les protéines Ras mutées, issues des oncogènes *ras*, restent elles sous la forme activée et de ce fait transmettent un signal de croissance permanent (Polakis P. and McCormick F. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268:13, 9157-9160 ; Glomset J.A. and Farnsworth CC. *Annu. Rev. Cell. Biol.*, 1994, 10:181-205).

25 Dans tous les cas, les protéines Ras doivent être associées à la membrane cellulaire pour être actives. Ce processus implique notamment l'addition d'un motif isoprényle (C15 ou C20) sur la cystéine du térapeptide terminal des protéines Ras appelé "boîte CAAX" (dans laquelle C représente une cystéine, A un acide aminé aliphatique, X un acide aminé quelconque).

30 Cette alkylation est catalysée, selon la nature de la séquence, par l'enzyme Protéine Farnésyl Transférase (PFTase) ou par l'enzyme Protéine Géranyl Géranyl Transférase (PGGTase I) qui transfèrent respectivement un groupement farnésyle (C15) ou géranyle géranyle (C20).

Le blocage de la fonction des protéines Ras devrait résulter en l'inhibition de la croissance des cellules tumorales qui dépendent de l'activation de Ras ou qui expriment des protéines Ras mutées (Perrin D., Halazy S. and Hill B.T. *J. Enzyme Inhi.*, 1996; 11:77-95 ; Levy R. *Presse Med.*, 1995, 24:725-729 ; Sebolt-Leopold J.S. *Emerging*
5 *Drugs*, 1996, 1:219-239 ; Hamilton A.D. and Sebt S.M. *Drugs News Perspect*, 1995, 8:138-145 ; Der C.J., Cox A.D., Sebt S.M. and Hamilton A.D. *Anti-CancerDrugs*, 1996, 7:165-172 ; Halazy S., Gotteland J.-P., Lamothe M., Perrin D. and Hill B.T. *Drugs of the Future*, 1997, 22:1133-1146 ; Rowinsky E.K., Windle J.J., Von Hoff D.D. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17:3631-3652, Lamothe M. and Perez M. *IDrugs*, 2000, 3 :11,
10 1336-1345).

L'inhibition de la PFTase et/ou de la PGGTase I et donc de la prénylation des protéines Ras permet de contrôler la prolifération des cellules cancéreuses *ras*-mutées. Ceci a été démontré à l'aide d'inhibiteurs de la PFTase tels que le BZA-5B (James G.L., Goldstein J.-L., Brown M.S. et al *Science*, 1993, 260:1937-1942) ou le L-731,734 (Kohl
15 N.E., Mosser S.D., De Solms S.J. et al. *Science*, 1993, 260:1934-1937) au niveau de la prolifération cellulaire ainsi qu'avec des tumeurs greffées *ras*-dépendantes chez la souris (Kohl N.E., Wilson F.R., Mosser S.D. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91:9141-9145 ; Kohl N.E., Omer C.A., Conner M.W. et al. *Nature Med.*, 1995, 1:792-797). Ceci a également été démontré à l'aide d'inhibiteurs de la PGGTase I au niveau de la
20 différenciation et de la prolifération cellulaire (Lerner E.C. Hamilton A.D. and Sebt S.M. *Anti-Cancer Drug Design*, 1997, 12:229-238 ; Sun J. et al *Cancer Research*, 1999, 59, 4919-4926). Les inhibiteurs de la PFTase et/ou de la PGGTase I peuvent donc trouver leur utilité comme agents anticancéreux puisqu'ils peuvent servir à contrôler la prolifération cellulaire au sein de tumeurs dans lesquelles la farnésylation des protéines
25 joue un rôle déterminant. Ces inhibiteurs peuvent également trouver une utilité dans le contrôle de la prolifération des cellules musculaires lisses (Indolfi et al. *Nature Med.*, 1995, 1:541-545) et sont donc potentiellement utiles pour le traitement ou la prévention de l'athérosclérose et de la resténose (JP H7-112930, Cohen, L.H. et al. *Biochem. Pharm.*, 2000, 60, 1061-1068).

30 La présente invention a pour objet une nouvelle classe d'inhibiteurs de prénylation des protéines et plus particulièrement d'inhibiteurs de la PFTase et/ou de la

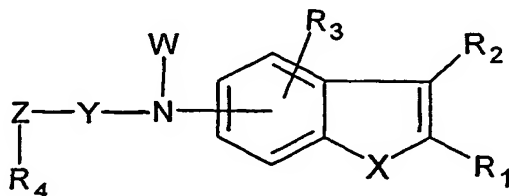
PGGTase I qui se distinguent de l'art antérieur par leur structure chimique différente et leur propriété biologique remarquable.

La présente invention a pour objet des dérivés de benzothiényne ou d'indole ayant la capacité d'inhiber la PFTase et/ou la PGGTase I non seulement au niveau enzymatique mais également au niveau cellulaire.

L'état antérieur dans ce domaine est illustré notamment par :

- Des dérivés d'imidazole pouvant contenir un benzothiényne ou un indole et décrits comme inhibiteurs de prényl transférase (WO9965898)
- Des dérivés de pyrazole pouvant contenir un indole comme substituant d'un acide aminé (tryptophane) et décrits comme inhibiteurs de la PFTase et de la PGGTase (WO0039083).
- Des dérivés peptidiques pouvant contenir un indole comme substituant d'un acide aminé (tryptophane) et décrits comme inhibiteurs de la PFTase (WO9610037, WO9511917, WO9617861)

Les composés de la présente invention sont de formule générale (I) :



I

dans laquelle :

W représente :

Hydrogène, SO_2R_5 , $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}_5$, $(\text{CH}_2)_n\text{R}_6$, $\text{CS}(\text{CH}_2)_n\text{R}_5$

X représente :

S ou NH

Y représente :

$(\text{CH}_2)_p$, CO, $(\text{CH}_2)_p\text{CO}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$

Quand Y = CO, $(\text{CH}_2)_p\text{CO}$ ou $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$ alors W représente uniquement un hydrogène ou $(\text{CH}_2)_n\text{R}_6$.

Quand Y = CO alors X représente uniquement S.

Z représente :

4

Imidazole, benzimidazole, isoxazole, tetrazole, oxadiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline, quinoline, thiophène. Ces hétérocycles peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C₁-C₁₅ alkyle, halogène, OMe, CN, NO₂, OH, CF₃, OCF₃, OCH₂Ph, SMe, COOMe, COOEt, COOH, CONHOH, SO₂NH₂, CONH₂.

Quand Z = pyridine alors X représente uniquement S.

R₁ représente :

COOR₆, CONR₆R₇, CO-NH-CH(R₆)-COOR₇, CH₂NR₆R₇, CH₂OR₆, (CH₂)_pR₆, CH=CHR₆.

10 R₂ représente :

- a) Hydrogène,
- b) C₁-C₁₀ alkyle, cycloalkyle, C₃-C₃₀ alkényle, C₃-C₂₀ alkynyle
- c) un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi C₁-C₆ alkyle, halogène, phényle, naphtyle, NO₂, CN, CF₃, OR₆, SR₆, NR₆R₇, COOR₆, CONR₆R₇, COR₆.

R₃ représente :

Hydrogène, C₁-C₆ alkyle, halogène, OMe, CN, NO₂, OH, CF₃, OCF₃, OCH₂Ph, SMe, COOMe, COOEt, COOH, CONHOH, SO₂NH₂, CONH₂.

R₄ représente :

- 20 a) Hydrogène,
- b) C₁-C₆ alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi aryle, cyanophényle, nitrophényle, aminophényle, méthoxyphényle, hydroxyphényle, hétérocycle, halogène, CN, NO₂, OR₂, SR₂, NR₂R₃, COOR₂;
- c) un aryle,
- 25 d) un hétérocycle.

R₅ représente :

- a) un phényle ou un naphtyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi C₁-C₆ alkyle, halogène, phényle, naphtyle, NO₂, CN, CF₃, OR₆, SR₆, NR₆R₇, COOR₆, CONR₆R₇, COR₆;
- 30 b) C₁-C₁₅ alkyle, C₃-C₃₀ alkényle ou C₃-C₂₀ alkynyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi halogène, COOMe, COOH, OR₂, CF₃, CN, SR₂; un cycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène,

5

OR₂, CF₃, CN, SR₂; un alkylcycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OR₂, CF₃, CN, SR₂;

c) un hétérocycle,

d) NR₆R₇.

5 R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent,

a) Hydrogène; C₁-C₁₅ alkyle, C₃-C₃₀ alkényle ou C₃-C₂₀ alkynyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi halogène, COOMe, COOH, OR₂, CF₃, CN, SR₂; un cycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OR₂, CF₃, CN, SR₂; un alkylcycloalkyle non substitué ou substitué
10 par un halogène, OMe, OH, CF₃, CN, SMe

b) Un hétérocycle, un alkylhétérocycle

c) Un aryle, un alkylaryle, un alkyl diaryle

d) R₆ et R₇ lorsqu'ils sont adjacents, pris ensemble, peuvent former un cycle de 4 à 6 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés et pouvant contenir
15 un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, S ou O et pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C₁-C₁₅ alkyle, aryle, alkylaryle.

n représente :

0 à 10

20 p représente :

1 à 6

ainsi que leurs sels et solvates acceptables pour l'usage thérapeutique.

Dans les définitions qui précèdent ainsi que dans les revendications :

Toutes les combinaisons de substituants ou de variables sont possibles dans la
25 mesure ou elles conduisent à des composés stables.

Le terme « alkyle » représente des chaînes hydrocarbonées aliphatiques saturées, linéaires ou ramifiées, substituées ou non substituées par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, NH₂, OH, phényle et comprenant le nombre d'atomes de carbone spécifié.

30 Le terme « cycloalkyle » représente des chaînes hydrocarbonées cycliques comprenant de 3 à 10 atomes de carbone.

Le terme « alkényle » représente des chaînes hydrocarbonées linéaires ou ramifiées comportant 1 à 6 doubles liaisons et pouvant être substituées ou non substituées par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, NH_2 , OH , phényle et comprenant le nombre d'atomes de carbone spécifié. A titre d'exemple on peut citer un reste choisi parmi un farnésyle, géranyle, géranylgéranyle, allyle, vinyle.

Le terme « alkynyle » représente des chaînes hydrocarbonées linéaires ou ramifiées comportant 1 à 4 triples liaisons et pouvant être substituées ou non substituées par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, NH_2 , OH , phényle et comprenant le nombre d'atomes de carbone spécifié.

Le terme « halogène » représente un fluor, chlore, brome ou iode.

Le terme « aryle » représente tout cycle carboné monocyclique ou bicyclique pouvant contenir jusqu'à 7 atomes par cycle et dans lequel au moins l'un des cycles est aromatique. A titre d'exemple on peut citer un phényle, biphényle, naphthyle, tétrahydronaphthyle ou indanyl. Ces noyaux aromatiques peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ alkyle, halogène, OMe , CN , NO_2 , OH , CF_3 , OCF_3 , OCH_2Ph , SMe , COOMe , COOEt , COOH .

Le terme « hétérocycle » représente soit un monocycle stable contenant de 5 à 7 atomes soit un bicycle stable contenant de 8 à 11 atomes, pouvant être soit saturés soit insaturés, et constitués d'atomes de carbone et de un à quatre hétéroatomes choisis parmi N , O ou S . Sont également inclus dans la définition de bicycle les hétérocycles monocycliques fusionnés à un noyau benzénique. A titre d'exemple on peut citer un reste choisi parmi un furane, pyrrole, thiophène, thiazole, isothiazole, oxadiazole, imidazole, oxazole, isoxazole, pyridine, pyrimidine, quinazoline, quinoline, quinoxaline, tétrahydroquinoline, benzofurane, benzothiophène, indole, indoline, benzothiazole, benzothiényne, benzopyranne, benzoxazole, benzo[1,3]dioxole, benzoisoxazole, benzimidazole, chromane, dihydrobenzofurane, dihydrobenzothiényne, dihydroisoxazole, isoquinoline, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, pipéridine. Ces hétérocycles peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ alkyle, halogène, OMe , CN , NO_2 , OH , CF_3 , OCF_3 , OCH_2Ph , SMe , COOMe , COOEt , COOH .

Dans les termes « alkylcycloalkyle », « alkylaryle », « alkyl diaryle » et « alkylhétérocycle » le préfixe « alkyl » représente des chaînes hydrocarbonées

aliphatiques, linéaires ou ramifiées, saturées ou insaturées comprenant de 1 à 15 atomes de carbone et précèdent les groupements mentionnés dont la définition a été donnée précédemment.

- 5 Les sels acceptables pour l'usage thérapeutique des composés de la présente invention comprennent les sels non toxiques conventionnels des composés de l'invention tels que ceux formés à partir d'acides organiques ou inorganiques. A titre d'exemple on peut citer les sels dérivés d'acides inorganiques comme les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, sulfurique, et ceux dérivés d'acides organiques comme les acides
- 10 acétique, trifluoroacétique, propionique, succinique, fumarique, malique, tartarique, citrique, ascorbique, maléique, glutamique, benzoïque, salicylique, toluenesulfonique, méthanesulfonique, stéarique, lactique.

Ces sels peuvent être synthétisés à partir des composés de l'invention contenant une partie basique et les acides correspondant selon les méthodes chimiques

15 conventionnelles.

Les solvates acceptables pour l'usage thérapeutique des composés de la présente invention comprennent les solvates conventionnels tels que ceux formés lors de la dernière étape de préparation des composés de l'invention du fait de la présence de solvants. A titre d'exemple on peut citer les solvates dus à la présence d'eau ou

20 d'éthanol.

Tous les stéréoisomères y compris tous les isomères optiques des composés de formule générale (I) font également partie de la présente invention ainsi que leur mélange sous forme racémique.

Parmi les composés de formule générale (I) faisant partie de la présente

25 invention, une classe de composés particulièrement appréciée correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun un hydrogène et Y un méthylène (CH_2).

Une autre classe particulièrement appréciée de composés faisant partie de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle Z

30 représente un reste imidazole ou pyridyle.

Une troisième classe particulièrement appréciée de composés faisant partie de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle Z

représente un reste imidazolyle et R_4 un groupement méthyle, benzyle non substitué ou substitué par un groupement nitrile, nitro ou méthoxy en position 4.

Une quatrième classe particulièrement appréciée de composés faisant partie de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome de soufre.

Une cinquième classe particulièrement appréciée de composés faisant partie de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un NH et R_2 un phényle.

La présente invention concerne également la préparation des composés de formule générale (I) par les procédés généraux décrits dans les schémas synthétiques suivants complétés, le cas échéant, de toutes les manipulations standards décrites dans la littérature ou bien connues de l'homme de métier ou bien encore exemplifiées dans la partie expérimentale.

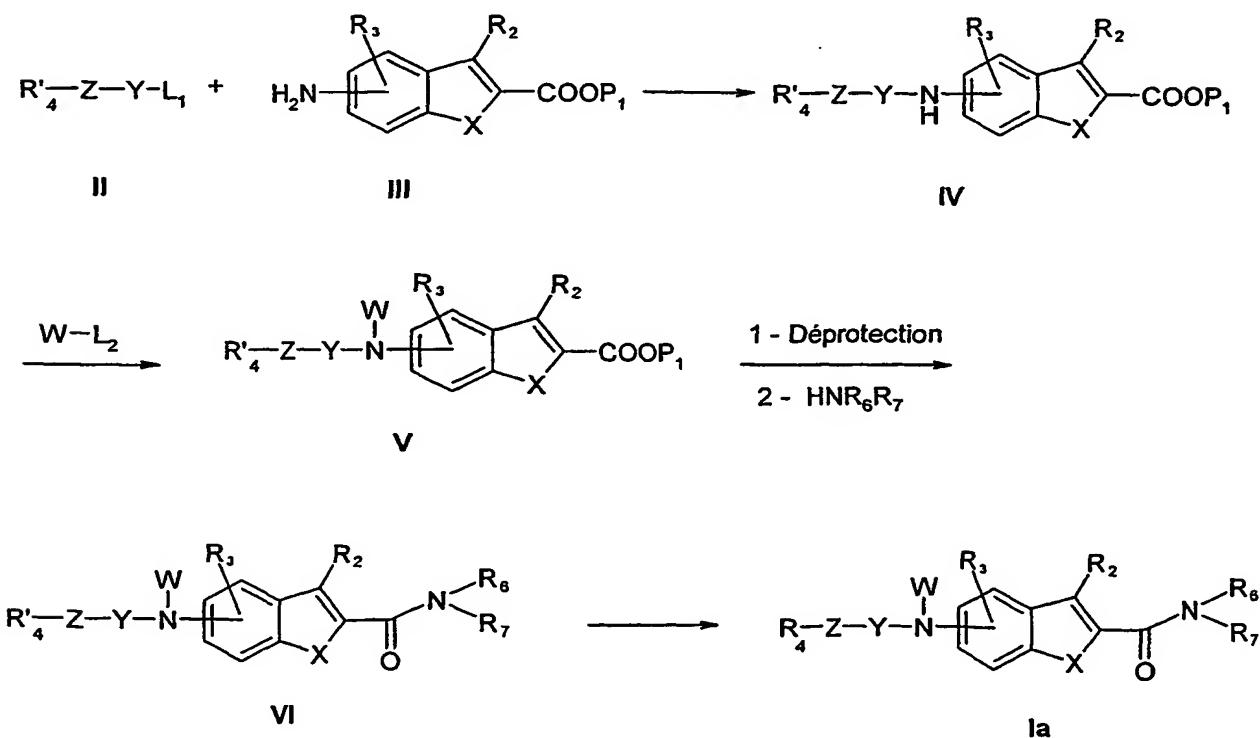


Schéma 1

Le schéma 1 illustre le premier procédé général utilisable pour la préparation des composés de formule générale (Ia). Dans les formules générales ci-dessus Z, Y, X, W,

R_2 , R_3 , R_4 , R_6 et R_7 sont définis comme dans la description précédente de la formule générale (I). R'_4 correspond soit à R_4 (défini précédemment) soit à un précurseur de R_4 soit à un groupe protecteur de Z ou encore à une résine dans le cas d'une synthèse sur support solide. Ce groupement R'_4 pourra être retiré ou transformé en fin de synthèse pour permettre l'introduction de R_4 . P_1 représente soit un groupement protecteur soit l'entité $COOP_1$ peut représenter un ester. L_1 peut représenter un groupe partant tel que par exemple Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 ou O-Tosyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (III) sera réalisée en présence d'une base organique ou inorganique telle que par exemple Et_3N , iPr_2NEt , pyridine, NaH, CS_2CO_3 , K_2CO_3 dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DMF, le DMSO, le CH_2Cl_2 à une température comprise entre - 20° et 100°C. Dans le cas où Y représente CO, $(CH_2)_pCO$ ou $CH=CHCO$, L_1 peut également représenter un hydroxyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (III) revient à la formation d'un amide par condensation entre cette amine et un dérivé d'acide carboxylique. Cette réaction peut être réalisée par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser un acide carboxylique de formule générale (II) avec une amine de formule générale (III) en présence de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDC), de 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, d'une amine tertiaire telle que la diisopropylethylamine, dans un solvant aprotique polaire tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre - 15°C et 40°C. Dans le cas particulier des intermédiaires de formule (IV) dans laquelle Y représente $(CH_2)_p$, une méthode de préparation consiste à réaliser une amination réductrice à l'aide d'un aldéhyde de formule $R'_4-Z-(CH_2)_{n-1}-CHO$ dans laquelle R'_4 et Z sont définis comme précédemment, d'une amine de formule générale (III) et d'un agent réducteur tel que $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$ dans un solvant polaire tel que le 1,2-dichloroéthane, le THF, le DMF, le MeOH, à un pH pouvant être contrôlé par l'addition d'un acide, comme l'acide acétique, à une température comprise entre - 20°C et 100°C.

L'intermédiaire de formule générale (IV) est transformé en intermédiaire de formule générale (V) par réaction avec W- L_2 dans lequel L_2 peut représenter un groupe partant tel que par exemple Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 ou O-Tosyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (IV) sera réalisée en présence d'une base

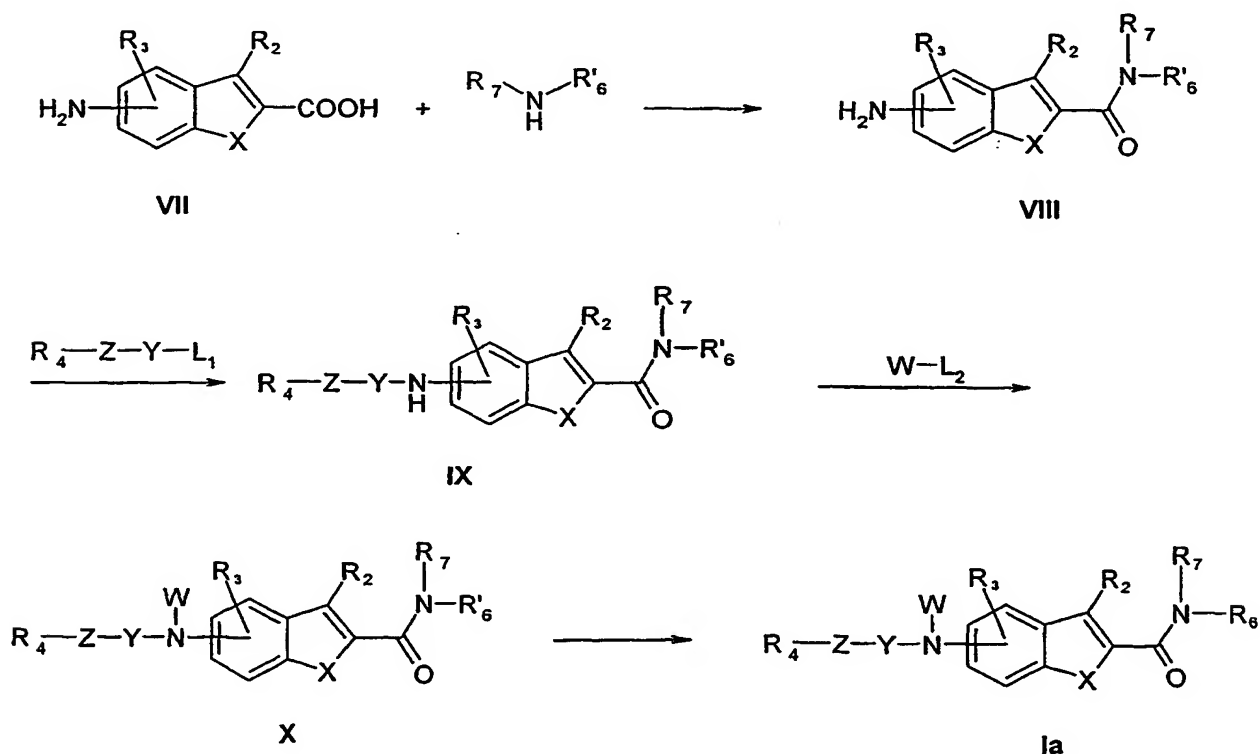
organique ou inorganique telle que par exemple Et_3N , iPr_2NEt , NaH , pyridine, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DMF, le DMSO, le CH_2Cl_2 à une température comprise entre -20° et 100°C . L_2 peut également représenter un hydroxyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (IV) revient à la formation d'un amide par condensation entre cette amine et un dérivé d'acide carboxylique. Cette réaction peut être réalisée par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser un acide carboxylique de formule générale W-L_2 avec une amine de formule générale (IV) en présence de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDC), de 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, d'une amine tertiaire telle que la diisopropylethylamine, dans un solvant aprotique polaire tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre -15°C et 40°C . Dans le cas particulier des intermédiaires de formule générale (V) dans laquelle W représente $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}_5$ ou $\text{CS}(\text{CH}_2)_n\text{R}_5$ avec $n = 0$ et $\text{R}_5 = \text{NR}_6\text{R}_7$, une méthode de préparation consiste à réaliser une condensation entre un isocyanate ou un isothiocyanate de formule R_6NCO ou R_6NCS respectivement et dans lesquelles R_6 est défini comme précédemment et R_7 représente un hydrogène, avec une amine de formule générale (IV). Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (IV) sera réalisée dans un solvant apolaire tel que le toluène ou le benzène à une température comprise entre 40° et 100°C . Dans le cas particulier des intermédiaires de formule générale (V) dans laquelle W représente $(\text{CH}_2)_n\text{R}_6$, une méthode de préparation consiste à réaliser une amination réductrice à l'aide d'un aldéhyde de formule $\text{R}_6-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CHO}$ dans laquelle R_6 est défini comme précédemment, d'une amine de formule générale (IV) et d'un agent réducteur tel que NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ dans un solvant polaire tel que le 1,2-dichloroéthane, le THF, le DMF, le MeOH, à un pH pouvant être contrôlé par l'addition d'un acide, comme l'acide acétique, à une température comprise entre -20°C et 100°C . Après déprotection de l'entité COOP_1 de l'intermédiaire (V) par des méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art ("Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994) ou encore saponification en milieu basique dans le cas où l'entité COOP_1 représente un ester, l'acide carboxylique obtenu peut réagir avec l'amine de formule générale HNR_6R_7 . Cette réaction peut être réalisée par les méthodes et techniques bien

connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser ces 2 entités en présence de 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC), de 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, d'une amine tertiaire telle que la diisopropylethylamine, dans un solvant aprotique polaire tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre - 15°C et 40°C. Ou encore, à titre d'exemple, en utilisant le benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino) phosphonium hexafluorophosphate (BOP) en présence de 1-hydroxybenzotriazole, d'une amine tertiaire telle que la diisopropylethylamine, dans un solvant polaire (DMF, CH₂Cl₂ ou DMSO) à une température comprise entre 10° et 40°C. Ou encore, à titre d'exemple, en utilisant la PS-carbodiimide en présence de 1-hydroxybenzotriazole, dans un solvant polaire (DMF, CH₂Cl₂ ou DMSO) à une température comprise entre - 10° et 35°C. La transformation de R'₄ de l'intermédiaire (VI) en R₄ des composés de formule générale (Ia) sera dépendante de la nature de R'₄. Dans le cas où R'₄ représente un groupe protecteur, les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art seront employées ("Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994). Dans le cas où R'₄ représente un support solide, tel que par exemple une résine trityle, un clivage de ce support solide pourra être réalisé afin de récupérer le produit final. Une méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter l'intermédiaire (VI) par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans un solvant polaire tel que le dichlorométhane en présence de triéthylsilane à une température comprise entre 0° et 40°C. Dans le cas où R'₄ égal R₄ la dernière étape est omise.

Le schéma 2 illustre le second procédé général utilisable pour la préparation des composés de formule générale (Ia). Dans les formules générales ci-dessous Z, Y, X, W, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, L₁ et L₂ sont définis comme dans la description précédente. R'₆ correspond soit à R₆ soit à un précurseur de R₆ soit à une résine dans le cas d'une synthèse sur support solide. La réaction entre l'intermédiaire de formule générale (VII) et l'amine R'₆R₇NH peut se réaliser selon les mêmes procédures que celles décrites dans le premier procédé ci-dessus. La transformation de l'intermédiaire de formule (VIII) en intermédiaires de formule (IX) et (X) peut se réaliser selon les procédures décrites dans le premier procédé ci-dessus. Dans le cas où des composés de formule générale (Ia) contenant un groupement W égal à hydrogène sont désirés, alors l'étape de

12

transformation de l'intermédiaire de formule (IX) en intermédiaire de formule (X) est omise. La transformation de l'intermédiaire de formule générale (X) en composé de formule générale (Ia) va dépendre de la nature de R'_6 . Dans le cas où R'_6 représente une résine telle qu'une résine Wang préalablement substituée par un acide aminé tel que la méthionine ou la leucine, un clivage de ce support solide pourra être réalisé afin de récupérer le produit final. Une méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter l'intermédiaire (X) par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans un solvant polaire tel que le dichlorométhane en présence de triéthylsilane à une température comprise entre 0° et 40°C. Une seconde méthode de clivage consiste à traiter l'intermédiaire (X) par une base telle que LiOH ou NaOH dans des solvants polaires tels que le méthanol, le THF et l'eau, à une température comprise entre 20° et 60°C. Une méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter la résine par un mélange THF/MeOH/LiOH (1M /eau) en proportion 5/2/1, à 55°C. Dans le cas où R'_6 égal R_6 la dernière étape est omise.



15

Schéma 2

Une troisième méthode de clivage permettant cette fois d'obtenir un ester méthylique terminal consiste à effectuer une transestérification par traitement de

l'intermédiaire (X) par une base organique telle que la triéthylamine (Et_3N) dans un solvant polaire tel que le méthanol ou le THF, à une température comprise entre 20° et 60°C . Une méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter la résine par un mélange THF/MeOH/ Et_3N en proportion 1/2/2 à 55°C . Dans le cas où R'_6 représente un groupe protecteur, les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art seront employées ("Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994).

Le schéma 3 illustre le premier procédé général utilisable pour la préparation des composés de formule générale (Ib). Dans les formules générales ci-dessous Z, Y, X, W, R_2 , R_3 et R'_4 sont définis comme dans les descriptions précédentes sauf que ceux-ci seront judicieusement choisis pour être compatible avec l'étape de réduction et P_1 sera préférentiellement un méthyle ou un éthyle. R'_6 correspond soit à R_6 (défini précédemment) soit à un précurseur de R_6 .

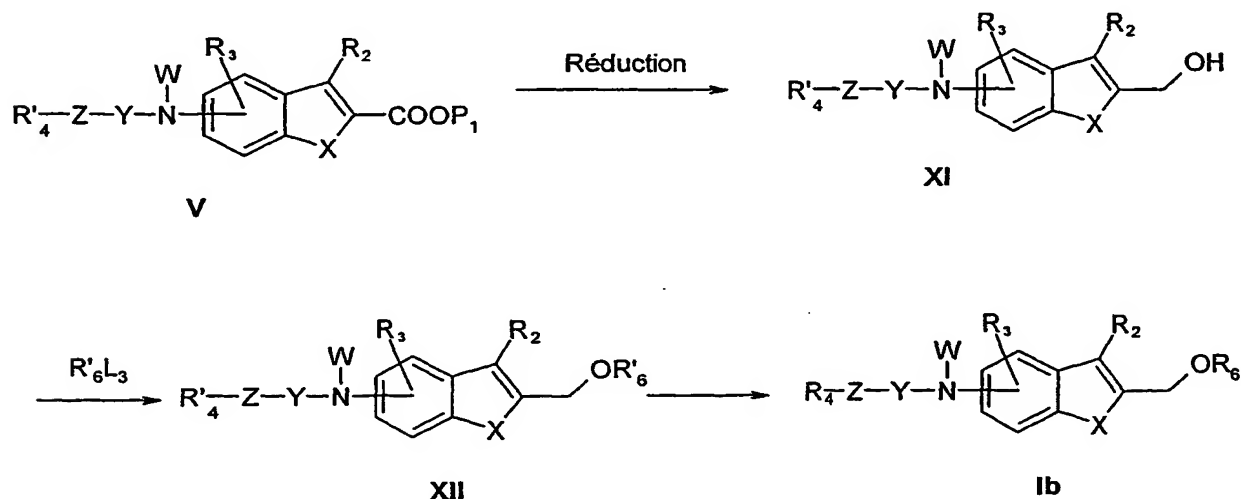


Schéma 3

L'intermédiaire de formule générale (V) est transformé en intermédiaire de formule générale (XI) par réduction à l'aide d'un agent réducteur tel que le complexe $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ou AlH_3 ou encore LiAlH_4 dans le cas où les autres fonctions présentes sur la molécule le permettent, dans un solvant polaire anhydre tel que le THF ou l'éther éthylique à une température comprise entre -20 et 40°C . l'intermédiaire (XI) obtenu peut alors être traité par l'entité $\text{R}'_6\text{L}_3$ dans laquelle L_3 peut représenter un groupe partant tel que par exemple Cl , Br , I , OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 ou O-Tosyle. Dans ce cas, la réaction avec l'alcool de formule générale (XI) sera réalisée en présence d'une base organique ou

inorganique telle que par exemple Et_3N , iPr_2NEt , pyridine, NaH , Cs_2CO_3 , K_2CO_3 ou encore une base supportée sur un support solide telle que par exemple la résine PS-Carbonate dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DMF, le CH_2Cl_2 , le DMSO à une température comprise entre -20° et 100°C . L_3 peut également représenter un hydroxyle. Dans ce cas, la réaction avec l'alcool de formule générale (XI) revient à la réaction de Mitsunobu et pourra se réaliser en présence de diéthylazodicarboxylate (DEAD) et de triphénylphosphine dans un solvant anhydre polaire tel que le THF à une température comprise entre 0 et 60°C . La transformation de R'_4 de l'intermédiaire (XII) en R_4 des composés de formule générale (Ib) se fera, selon la nature de R'_4 , dans les conditions décrites dans le premier procédé général.

Le schéma 4 illustre le second procédé général utilisable pour la préparation des composés de formule générale (Ib). Dans les formules générales ci-dessous Z, Y, X, W, R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , P_1 , L_1 , L_2 et L_3 sont définis comme dans les descriptions précédentes. R''_6 correspond soit à R'_6 soit à un précurseur de R'_6 soit à une résine dans le cas d'une synthèse sur support solide. La réaction de réduction de l'intermédiaire de formule générale (XIII) peut se réaliser selon les mêmes procédures que celles décrites dans le premier procédé ci-dessus. La transformation de l'intermédiaire de formule (XIV) en intermédiaires de formule (XV) peut se réaliser selon les procédures décrites dans le premier procédé ci-dessus. La transformation de l'intermédiaire de formule générale (XV) en intermédiaire de formule générale (XVI) se fera en 3 étapes. La première consiste à réduire le groupement nitro par des méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à traiter le composé nitré par de l'hydrogène gazeux dans un solvant polaire tel que le méthanol, l'éthanol ou le THF, à température ambiante, en présence d'un catalyseur tel que le Pd/C ou $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$. Quand la réaction s'effectue sur support solide, une méthode particulièrement appréciée consiste à traiter le composé nitré par du chlorure d'étain dihydraté dans un solvant polaire tel que l'éthanol à une température comprise entre 25° et 90°C . La seconde et la troisième étapes peuvent se réaliser selon les procédures décrites dans les procédés ci-dessus. Enfin, la transformation de l'intermédiaire de formule générale (XVI) en composé de formule générale (Ib) dépendra de la nature de R''_6 . Dans le cas où R''_6 représente une résine telle qu'une résine Wang préalablement substituée par un groupement R_6 , un clivage de ce support solide pourra être réalisé afin

de récupérer le produit final. Une méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter l'intermédiaire (XVI) par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans un solvant polaire tel que le dichlorométhane en présence de triéthylsilane à une température comprise entre 0° et 40°C. D'autres méthodes de clivage en milieu basique peuvent également être utilisées comme décrit précédemment. Dans le cas où R''₆ représente un groupe protecteur, les méthodes et techniques de déprotection bien connues de l'homme de l'art seront employées.

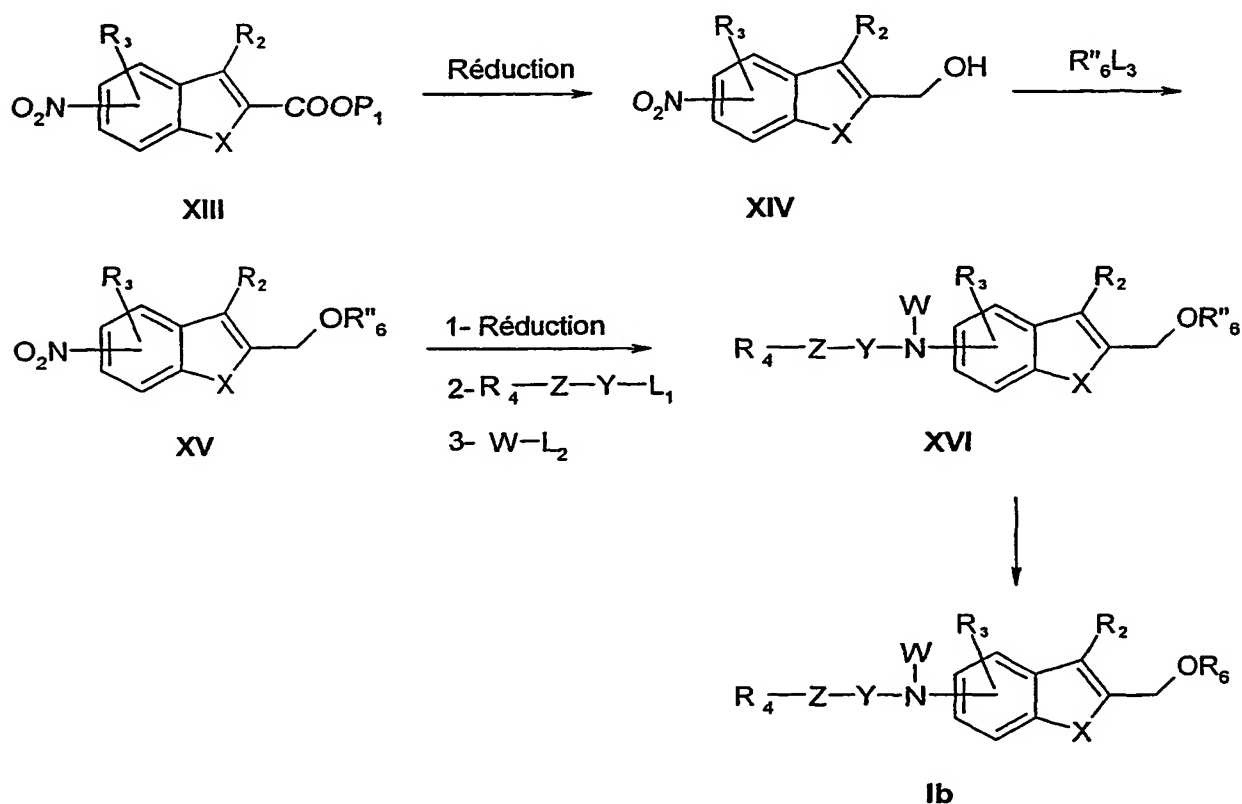


Schéma 4

Le schéma 5 illustre le procédé général utilisable pour la préparation des composés de formules générales (Ic) et (Id). Dans les formules générales ci-dessous Z, Y, X, W, R₂, R₃, R'₄ et R₆ sont définis comme dans les descriptions précédentes. La transformation de l'intermédiaire de formule générale (XI) en intermédiaire de formule générale (XVII) se fera par oxydation de l'alcool en aldéhyde par des méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée

- consiste à traiter l'intermédiaire (XI) par du chlorure d'oxalyle et du DMSO dans un solvant polaire aprotique tel que le dichlorométhane à une température comprise entre -78 et -40°C. La transformation de l'intermédiaire de formule générale (XVII) en intermédiaire de formule générale (XVIII) pourra se faire par réaction d'un sel de phosphonium de formule générale $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{R}_6 \text{ V}^-$ dans laquelle R_6 est défini comme précédemment et V représente un halogène, dans un solvant anhydre tel que le THF en présence d'une base telle que le butyllithium ou le *tert*-butoxyde de potassium à une température comprise entre -78 et 25°C. L'étape suivante consiste à réduire la double liaison de l'intermédiaire de formule générale (XVIII) par des méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à hydrogéner le composé en présence d'un catalyseur insoluble tel que le palladium sur charbon dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'acétate d'éthyle. La transformation de R'_4 de l'intermédiaire (XVIII) et (XIX) en R_4 des composés de formules générales (Ic) et (Id) se fera, selon la nature de R'_4 , dans les conditions décrites dans le premier procédé général.

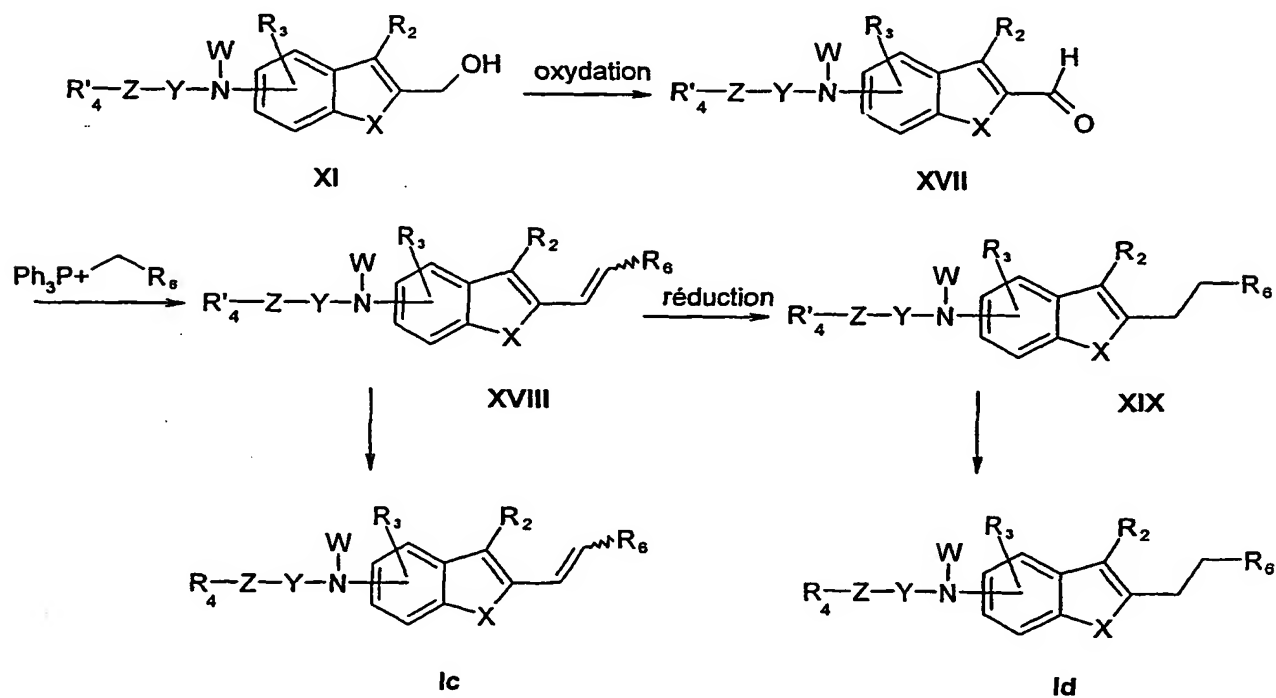


Schéma 5

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention toutes les méthodes de préparation d'un composé de formule générale (I) à partir d'un autre dérivé de formule générale (I) dans laquelle au moins un des substituants est différent. C'est ainsi que, à titre d'exemple, un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente un imidazole et R₄ représente H peut être transformé en un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente un imidazole et R₄ représente un benzyle, par protection sélective de l'imidazole par réaction avec le chlorure de trityle suivi d'une réaction avec un halogénure benzylique selon une méthode bien connue de l'homme de l'art.

On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation (introduction et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus appropriée pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

Lorsque l'on désire isoler un composé de formule générale (I) contenant au moins une fonction basique à l'état de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié, de préférence en quantité équivalente.

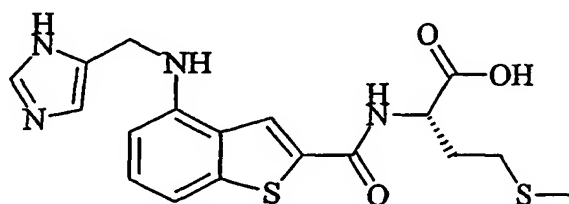
Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de diastéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

Exemple 1

Le trifluoroacétate de l'acide (2S) 2-({4-[(3*H*-imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl}amino)-4-(méthylsulfanyl)butyrique (1)

**Exemple 1A - Le 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-6-fluorobenzaldehyde.**

Le 2,6-difluorobenzaldéhyde (79.7 g; 350 mmol) et le phthalimide de potassium (77.8 g; 420 mmol) sont dissous dans du DMF (900 ml) sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est chauffé à 150°C pendant 1.5 heures, puis concentré. Le résidu huileux est dissous dans de l'eau (700 ml) puis extrait avec du dichlorométhane (800 ml). La phase organique est lavée successivement avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Gradient Ether de pétrole-CH₂Cl₂: 50-50 à 20-80), pour donner le produit désiré (37.5 g, 40%).
RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.48 (d, 1H, 7.9Hz); 7.61 (t, 1H, 9.5Hz); 7.85-8.1 (m, 5H); 10.19 (s, 1H).

Analyse élémentaire (C₁₅H₈FNO₃) % calculés : C 66.92 ; H 3.00 ; N 5.20
% trouvés : C 66.59 ; H 3.15 ; N 5.33

Exemple 1B - Le 4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle.

Le composé **1A** (35.8 g, 133 mmol) et le 2-mercaptoacétate d'éthyle (14.6 ml, 200 mmol) sont dissous dans de l'acétonitrile (900 ml) sous atmosphère d'azote et en présence de carbonate de potassium (27.6 g, 200 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 18 heures, puis concentré. Le solide obtenu est dissous dans de l'eau (600 ml). Cette solution est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 x 700 ml). Les phases organiques sont combinées, lavées avec de l'eau (600 ml), séchées sur sulfate de

magnésium, filtrées et concentrées. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Gradient Ether de pétrole-CH₂Cl₂: 50-50 à 20-80), pour donner le produit désiré (13.9 g, 30%).

Toutes les phases aqueuses sont combinées, filtrées puis acidifiées jusqu'à pH 1 à l'aide d'une solution d'HCl 1N. Le précipité formé est filtré, rincé avec de l'acétonitrile et séché. Il est ensuite dissous sous atmosphère d'azote dans du dichlorométhane (250 ml) en présence de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) (35 g, 108 mmol) et de diisopropyléthylamine (DIEA) (18.9 g, 108 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2.5 heures, puis lavé avec de l'eau (2 x 100 ml), séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie éclair (Ether de pétrole-CH₂Cl₂: 20-80), pour donner un deuxième lot de produit désiré (11.5 g, 25%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1.30 (t, 3H, 7.2Hz); 4.34 (q, 2H, 7.2Hz); 7.55 (d, 1H, 7.5Hz); 7.70 (t, 1H, 7.8Hz); 7.85-7.95 (m, 2H); 7.95-8.05 (m, 2H); 8.20 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, 9.4Hz).

Analyse élémentaire (C₁₉H₁₃NO₄S, 0.2 H₂O) % calculés : C 64.29 ; H 3.80 ; N 3.95
% trouvés : C 64.17 ; H 3.90 ; N 3.87

Exemple 1C - Le 4-aminobenzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle.

Le composé **1B** (17.1 g, 49 mmol) est dissous, sous atmosphère d'azote, dans de l'éthanol (950 ml). L'hydrazine (17 ml) est ajoutée et la réaction est chauffée à 76°C pendant 24 heures. Le milieu devient hétérogène. Il est refroidi à température ambiante, puis filtré. Le solide est rincé deux fois avec du dichlorométhane. Les filtrats sont rassemblés, puis évaporés à sec. Le solide obtenu est co-évaporé deux fois avec de l'éthanol. Il est finalement purifié par chromatographie éclair (Ether de pétrole-CH₂Cl₂: 20-80), pour donner le produit désiré (9.7 g, 89%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1.35 (t, 3H); 4.35 (q, 2H); 6.10 (s, 2H, NH₂); 6.56 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.20 (t, 1H); 8.48 (s, 1H).

Analyse élémentaire (C₁₁H₁₁NO₂S) % calculés : C 59.71 ; H 5.01 ; N 6.33
% trouvés : C 59.62 ; H 5.10 ; N 6.32

Exemple 1D - L'acide 4-aminobenzo[b]thiophène-2-carboxylique.

Le composé **1C** (5 g; 22 mmol) est dissous dans du THF (77 ml) et de l'eau (26 ml). De la soude (30% dans l'eau; 3.4 ml; 34 mmol) est ajoutée, et la réaction est chauffée à 80°C pendant 3,5 heures. Le mélange réactionnel est concentré. La solution aqueuse résultante est neutralisée avec de l'HCl 1N, jusqu'à pH 5.3. Le produit désiré précipite. Il est filtré, rincé avec de l'acétonitrile, et séché (3.5 g, 88%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 5.0-7.0 (se, 2H); 6.52 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.17 (t, 1H); 8.35 (s, 1H); 11.5-13.5 (se, 1H).

Analyse élémentaire (C₉H₇NO₂S).

% calculés : C 55.94 ; H 3.65 ; N 7.25

% trouvés : C 55.54 ; H 3.45 ; N 7.11

10 Exemple 1E - Le 1-tritylrésine-1H-imidazole-4-carboxaldéhyde (Résine)

De la résine trityl chloride (2.1 mmol/g) (30 g ; 63 mmol) est gonflée avec du CH₂Cl₂ (2 x 80 ml) puis une solution de 4(5)-imidazolecarboxaldéhyde (18.2 g ; 189 mmol) dans le DMF (134 ml) est additionnée suivi de la DIEA (134 ml). Le mélange est agité pendant 36 heures à température ambiante puis la résine est filtrée et lavée successivement avec du DMF (2 x), CH₂Cl₂ (2 x), H₂O (2 x), MeOH (1x), CH₂Cl₂ (2 x), MeOH (2 x).

Un échantillon de cette résine (80 mg) est clivé par traitement avec une solution de TFA/CH₂Cl₂ 1/4 (2 ml) pendant 10 minutes. Après évaporation des solvants le produit obtenu est contrôlé par HPLC (C18, λ 230 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 25 mn) et présente une pureté de 99 %.

Exemple 1F -

Le 4-[(3-tritylrésin-3H-imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[b]thiophène-2-carboxylique (Résine).

La résine **1E** (4 g ; 5.6 mmol) est gonflée avec du CH₂Cl₂ (2 x 80 ml) puis une solution d'aniline **1D** (2.18 g ; 11 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane (DCE) (30 ml) et du méthanol (5 ml) est additionnée ainsi que de l'acide acétique (1.3 ml). Le mélange est agité 1 minute à température ambiante, puis le triacétoxyborohydrure de sodium (4.78 g; 22 mmol) est ajouté. La réaction est agitée 24 heures. La résine est ensuite filtrée, lavée successivement avec MeOH (2 x), H₂O (2 x), MeOH (2x), CH₂Cl₂ (2 x), et enfin séchée (4.5 g; 90%).

Un échantillon de cette résine (50 mg) est clivé par traitement avec une solution de TFA/CH₂Cl₂/Et₃SiH 50/50/10 (2 ml) pendant 1 heure. Après évaporation des

solvants le produit obtenu est contrôlé par HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 25 mn) et présente une pureté de 70 %.

Exemple 1 –

Le trifluoroacétate de l'acide (2S) 2-({4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[b]thiophène-2-carbonyl}amino)-4-(méthylsulfanyl)butyrique.

La résine **1F** (500 mg ; 2.24 mmol) est gonflée avec du CH₂Cl₂ (2 x 80 ml) puis du chlorhydrate de H-Met-O*tert*Bu (540 mg ; 2.24 mmol), du dichlorométhane (11 ml), de la DIEA (0.39 ml; 2.2 mmol), du 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (HOBT; 360 mg; 2.24 mmol) et de 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC) (0.35 ml; 2.4 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité 18 heures à température ambiante. La résine est ensuite filtrée, lavée successivement avec DMF (2 x), CH₂Cl₂ (2 x), MeOH (2x), CH₂Cl₂ (2 x), et enfin séchée (572 mg; 94%).

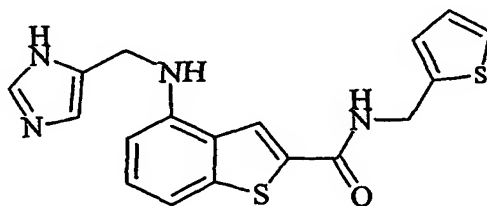
Un échantillon de cette résine (100 mg) est clivé par traitement avec une solution de TFA/CH₂Cl₂/Et₃SiH 50/50/10 (3 ml) pendant 2,5 heures. La suspension est filtrée, et la résine est rincée avec du CH₂Cl₂ (2 x). Les filtrats sont regroupés et concentrés, pour donner le produit **1** désiré (22 mg; 37%).

HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn): pureté 87%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 405 (MH⁺).

Exemple 2

Le trifluoroacétate du N-(thiophène-2-ylméthyl)-4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[b]thiophène-2-carboxamide (**2**)



Le composé **2** est préparé à partir de la résine **1F** (100 mg ; 0.112 mmol) et du thiophène-2-ylméthylamine selon les conditions utilisées pour la préparation de **1** et en respectant les proportions des divers réactifs.

Quantité obtenue: 22 mg (43%).

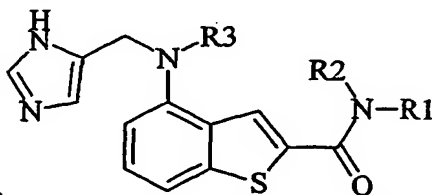
HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 77%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 369 (MH⁺).

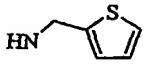
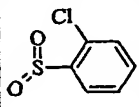
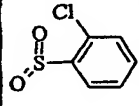
Exemples 3 à 9

Les composés 3 à 9 ont été synthétisés selon la procédure générale suivante :

La résine 1F (100 mg ; 1.12 mmol/g ; 0.112 mmol) est gonflée avec du CH₂Cl₂ (2 x). Puis, 1.1 ml d'une solution de DIC (0.4M) et de HOBT (0.4M) dans le dichlorométhane, et 1.1 ml d'une solution d'amine (0.4M) dans le dichlorométhane sont ajoutés. Dans le cas d'amines de type acide aminé, l'ester *tert*-butylique de l'acide aminé est utilisé. Le mélange est agité 18 heures à température ambiante sous atmosphère d'azote. La résine est ensuite filtrée, et rincée successivement avec DMF (2 x), CH₂Cl₂ (2 x), MeOH (2x), H₂O (2x), MeOH (2x) et CH₂Cl₂ (2 x). Une solution de chlorure d'acide (0.36M dans la pyridine; 2.5 ml) ou de chlorure de sulfonyle (0.36M dans CH₂Cl₂-Pyridine, 50-50; 2.5 ml) est ajoutée. Le mélange est agité 5,5 heures à température ambiante et sous atmosphère d'azote. La résine est filtrée puis lavée successivement avec DMF (2 x), CH₂Cl₂ (2 x), MeOH (2x), H₂O (2x), MeOH (2x) et CH₂Cl₂ (2 x). La résine est ensuite clivée par traitement avec un mélange TFA/CH₂Cl₂/Et₃SiH 5/5/1 (3 ml) pendant 2.5 heures pour conduire après évaporation du filtrat au produit attendu sous forme de sel trifluoroacétate.



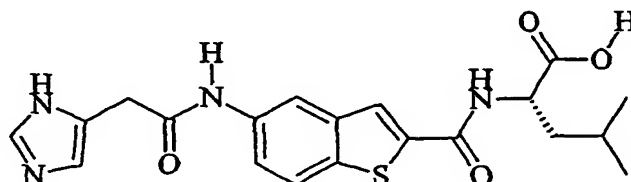
Exemple	NR1R2	R3	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC *
<u>3</u>		SO ₂ Ph	N-(Thiophène-2-ylméthyl)-4-[benzènesulfonyl(3H-imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[b]thiophène-2-carboxamide	509	79
<u>4</u>			N-(Thiophène-2-ylméthyl)-4-[2-chlorobenzènesulfonyl(3H-imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[b]thiophène-2-carboxamide	543	81

<u>5</u>		COPh	<i>N</i> -(Thiophèn-2-ylméthyl)-4-[benzèncarbonyl(3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	473	72
<u>6</u>	Met-OH	SO ₂ Ph	Acide (2 <i>S</i>) 2-({4-[benzènesulfonyl(3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carbonyl} amino)-4-(méthylsulfanyl)butyrique	545	82
<u>7</u>	Met-OH		Acide (2 <i>S</i>) 2-({4-[2-chlorobenzènesulfonyl(3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carbonyl} amino)-4-(méthylsulfanyl)butyrique	579	81
<u>8</u>	Leu-OH	SO ₂ Ph	Acide (2 <i>S</i>) 2-({4-[benzènesulfonyl(3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carbonyl} amino)-4-méthylpentanoïque	527	86
<u>9</u>	Leu-OH		Acide (2 <i>S</i>) 2-({4-[2-chlorobenzènesulfonyl(3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carbonyl} amino)-4-méthylpentanoïque	561	84

* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nM; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

Exemple 10

5 **Le trifluoroacétate de l'acide (2*S*) 2-{{5-(2-3*H*-imidazol-4-ylacétylamino)benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl} amino}-4-méthylpentanoïque (10)**



10 **Exemple 10A - Le 5-nitrobenzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle.**

Le composé **10A** est préparé à partir du 2-fluoro-5-nitrobenzaldéhyde (15 g ; 89 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **1B** et en respectant les proportions des divers réactifs. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Ether de pétrole-CH₂Cl₂: 30/70), pour donner le produit désiré (19 g, 85%).

5 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1.36 (t, 3H); 4.35 (q, 2H); 8.30 (dd, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.98 (d, 1H).

Analyse élémentaire (C₁₁H₉NO₄S)

% calculés : C 52.58 ; H 3.61 ; N 5.57

% trouvés : C 52.59 ; H 3.85 ; N 5.57

Exemple 10B - Le 5-aminobenzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle.

10 Le composé **10A** (18.9 g; 75 mmol) est dissous dans de l'éthanol (600 ml) sous atmosphère d'azote. Du chlorure d'étain dihydraté (84.9 g; 376 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 18 heures. La réaction est ramenée à température ambiante, puis versée sur de la glace (800 g), et ramenée à pH 7-8 par ajout d'une solution saturée en bicarbonate de sodium. La solution est extraite avec de
15 l'acétate d'éthyle (2 x 2l). Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Ether de pétrole-CH₂Cl₂: 20/80; puis 100% CH₂Cl₂), pour donner le produit désiré (13.6 g, 82%).

20 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1.32 (t, 3H); 4.32 (q, 2H); 5.29 (s, 2H, NH₂); 6.91 (dd, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.92 (s, 1H).

Analyse élémentaire (C₁₁H₉NO₄S)

% calculés : C 59.71 ; H 5.01 ; N 6.33

% trouvés : C 59.61 ; H 4.98 ; N 6.31

Exemple 10C - L'acide 5-aminobenzo[b]thiophène-2-carboxylique.

25 Le composé **10C** est préparé à partir du composé **10B** (6.8 g ; 31 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **1D** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 4.99 g (83%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 6.87 (dd, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.83 (s, 1H); 6.0-10.0 (se).

30 Analyse élémentaire (C₉H₇NO₂S; 0.3 H₂O)

% calculés : C 54.42 ; H 3.86 ; N 7.05

% trouvés : C 54.43 ; H 3.67 ; N 7.07

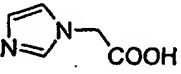
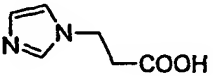
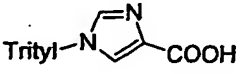
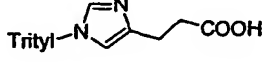
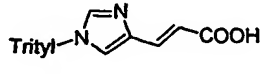
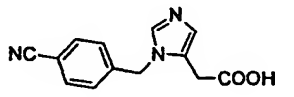
Exemple 10 - Le trifluoroacétate de l'acide (2S) 2-{{5-(2-3H-imidazol-4-ylacétylamino)benzo[b]thiophène-2-carbonyl}amino}-4-méthylpentanoïque.

25

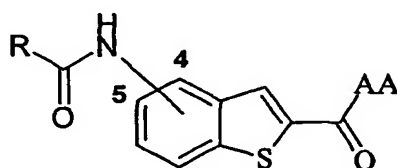
- La résine fmoc-Leu-Wang (2.3 g; 0.6 mmol/g; 1.3 mmol) est mise en suspension dans de la pipéridine (20% dans DMF; 35 ml), et agitée à température ambiante pendant 1,5 heures. Elle est ensuite filtrée, et rincée successivement avec DMF (2x), CH₂Cl₂ (2x), MeOH (2x) et CH₂Cl₂ (2x). Le BOP (1.78 g; 5.52 mmol), la *N*-méthylpyrrolidone (NMP) (25 ml), la DIEA (0.96 ml; 5.5 mmol) et le dérivé **10C** (400 mg; 2.07 mmol) sont ajoutés. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 18 heures. La résine est ensuite filtrée, rincée successivement avec du DMF (2x), CH₂Cl₂ (2x), MeOH (2x), CH₂Cl₂ (2x), et MeOH (2x), et séchée. On obtient 2.23 g de nouvelle résine. Une fraction de cette résine (200 mg) est traitée à température ambiante avec du 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) (67 mg; 0.5 mmol), du DIC (44 µl; 0.5 mmol), et de l'acide 2-(1-trityl-3*H*-imidazol-4-yl)acétique (Polushin, N.N.; Chen, B.-C.; Anderson, L.W.; Cohen, J.S. *J. Org. Chem.* 1993, 58(17), 4606) (68 mg; 0.19 mmol) dans du DMF (4ml), pendant 20 heures. La résine est ensuite filtrée, rincée successivement avec DMF (2x), CH₂Cl₂ (2x), MeOH (2x), CH₂Cl₂ (2x), MeOH (2x), et CH₂Cl₂ (2x). Elle est ensuite clivée par traitement avec un mélange TFA/CH₂Cl₂/Et₃SiH 5/5/1 (3 ml) pendant 2.5 heures. Le résidu huileux obtenu après évaporation est purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes, pour donner le produit attendu (30 mg; 45%).
- RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 0.91 (d, 3H); 0.91(d, 3H); 1.5-1.8 (m, 3H); 3.92 (s, 2H); 4.35-4.5 (m, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.86 (d, 1H); 9.02 (s, 1H); 10.52 (s, 1H); 12.72 (se, 1H); 14.29 (se, 1H).
- HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes] : pureté 99%.
- Spectre de masse (ESI) : m/z 415 (MH⁺).

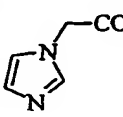
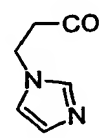
Exemples 11 à 26

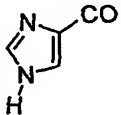
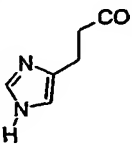
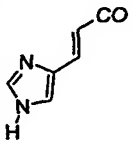
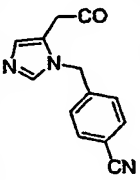
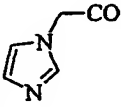
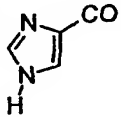
- Les composés **11** à **26** sont préparés à partir des résines fmoc-Leu-Wang ou Fmoc-Met-Wang, et des dérivés **1D** ou **10C**, selon les conditions utilisées pour la préparation de **10** et en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits désirés sont obtenus sous forme de sels trifluoroacétate. Les acides carboxyliques intervenant dans ces synthèses sont connus:

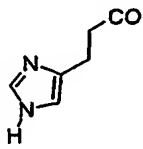
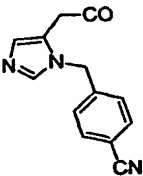
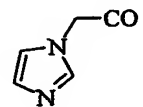
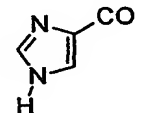
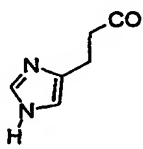
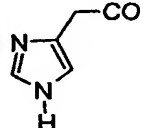
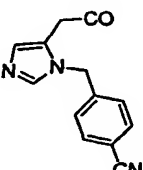
RCOOH	Référence
	Kamijo, T.; Yamamoto, R.; Harada, H.; Iizuka, K. <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 1983, 31(4), 1213.
	Jones; Young <i>Can. J. Chem.</i> 1970, 48, 1566.
	Hunt, J. T.; Lee, V. G.; Leftheris, K.; Seizinger, B.; Carboni, J. et coll. <i>J. Med. Chem.</i> 1996, 39(2), 353.
	Jung, G.L.; Anderson, P.C.; et coll. <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 1998, 6(12), 2317.
	Cloninger, M.J.; Frey, P.A. <i>Bioorg. Chem.</i> 1998, 26(6), 323.
	Anthony, N.J.; Gomez, R.P.; Schaber, M.D.; et Coll. <i>J. Med. Chem.</i> 1999, 42(17), 3356.

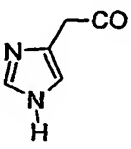
5



Exemple	Position RCONH	RCO	AA	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC *
<u>11</u>	5		Leu-OH	Acide (2S) 2-((5-[2-(imidazol-1-yl)acétylamino]benzo[b]thiophène-2-carbonyl)amino)-4-méthylpentanoïque	415	90
<u>12</u>	5		Leu-OH	Acide (2S) 2-((5-[3-(imidazol-1-yl)propionylamino]benzo[b]thiophène-2-	429	99

				carbonyl} amino)-4-méthyl pentanoïque		
<u>13</u>	5		Leu-OH	Acide (2S) 2-{[5-(3H-imidazol-4-ylcarbonylamino)benzo[b]thiophène-2-carbonyl] amino}-4-méthylpentanoïque	401	97
<u>14</u>	5		Leu-OH	Acide (2S) 2-({5-[3-(3H-imidazol-4-yl)propionylamino]benzo[b]thiophène-2-carbonyl} amino)-4-méthylpentanoïque	429	99
<u>15</u>	5		Leu-OH	Acide (2S) 2-({5-[3-(3H-imidazol-4-yl)acryloylamino]benzo[b]thiophène-2-carbonyl} amino)-4-méthylpentanoïque	427	99
<u>16</u>	5		Leu-OH	Acide (2S) 2-[(5-{2-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-yl]acétylamino}benzo[b]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque	530	88
<u>17</u>	4		Leu-OH	Acide (2S) 2-({4-[2-(imidazol-1-yl)acétylamino]benzo[b]thiophène-2-carbonyl} amino)-4-méthylpentanoïque	415	98
<u>18</u>	4		Leu-OH	Acide (2S) 2-{[4-(3H-imidazol-4-ylcarbonylamino)benzo[b]thiophène-2-carbonyl] amino}-4-méthylpentanoïque	401	85

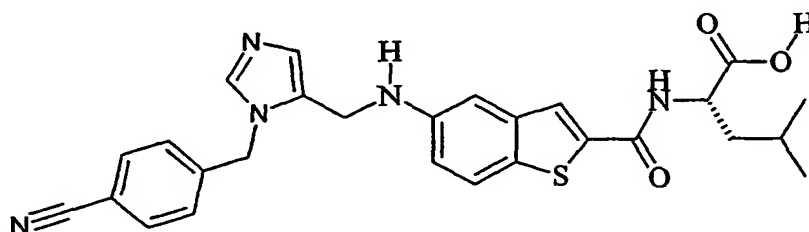
<u>19</u>	4		Leu-OH	Acide (2S) 2-({4-[3-(3H-imidazol-4-yl)propionylamino]benzo[b]thiophène-2-carbonyl} amino)-4-méthylpentanoïque	429	92
<u>20</u>	4		Leu-OH	Acide (2S) 2-[(4-{2-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-yl]acétylamino}benzo[b]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque	530	92
<u>21</u>	4		Met-OH	Acide (2S) 2-({4-[2-(imidazol-1-yl)acétylamino]benzo[b]thiophène-2-carbonyl} amino)-4-(méthylsulfanyl)butyrique	433	99
<u>22</u>	4		Met-OH	Acide (2S) 2-{[4-(3H-imidazol-4-ylcarbonylamino)benzo[b]thiophène-2-carbonyl] amino}-4-(méthylsulfanyl)butyrique	419	79
<u>23</u>	4		Met-OH	Acide (2S) 2-({4-[3-(3H-imidazol-4-yl)propionylamino]benzo[b]thiophène-2-carbonyl} amino)-4-(méthylsulfanyl)butyrique	447	70
<u>24</u>	4		Met-OH	Acide (2S) 2-{[4-(2-3H-imidazol-4-ylacétylamino)benzo[b]thiophène-2-carbonyl] amino}-4-(méthylsulfanyl)butyrique	433	91
<u>25</u>	4		Met-OH	Acide (2S) 2-[(4-{2-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-yl]acétylamino}benzo[b]thiophène-2-	548	81

				29		
				carbonyl)amino]-4-(méthylsulfanyl)butyrique		
<u>26</u>	4		Leu-OH	Acide (2S) 2-{{[4-(2-3H-imidazol-4-ylacétylamino)benzo[b]thiophène-2-carbonyl]amino}-4-méthylpentanoïque	415	93

* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

Exemple 27

- 5 Le trifluoroacétate de l'acide (2S) 2-[(5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque (27)



10

Exemple 27A - Le 4-(5-formylimidazol-1-ylméthyl)benzonitrile

- Le 1-trityl-1H-imidazole-4-carboxaldéhyde (Daninos-Zeghal S. et al., Tetrahedron, 1997, 53(22), 7605-14) (25 g ; 74.0 mmol) en solution dans le dichlorométhane (125 ml) en présence d'iodure de sodium (16.6 g ; 111.0 mmol) est traité par le bromure de 4-cyano-benzyle (21.74 ml ; 111.0 mmol) à température ambiante. Le milieu est ensuite chauffé à reflux, sous azote, pendant 24 heures puis dilué au dichlorométhane et lavé par une solution saturée de NaHCO₃ et à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par un mélange CH₂Cl₂/Acétone 9/1 puis 1/1 pour conduire au produit pur sous la forme d'un solide jaune (4.8 g ; 27 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 5.62 s, 2H ; 7.32 d, 2H ; 7.82 d, 2H ; 8.01 s, 1H ; 8.31 s, 1H ; 9.70 s, 1H

30

Exemple 27 - Le trifluoroacétate de l'acide (2S) 2-[(4-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque.

La résine fmoc-Leu-Wang (700 mg; 0.6 mmol/g; 0.42 mmol) est mise en suspension dans de la pipéridine (20% dans DMF; 15 ml), et agitée à température ambiante pendant 1,5 heures. Elle est ensuite filtrée, et rincée successivement avec DMF (2x), CH₂Cl₂ (2x), MeOH (2x) et CH₂Cl₂ (2x). Le BOP (0.54 g; 1.7 mmol), la NMP (10 ml), la DIEA (0.29 ml; 1.7 mmol) et le dérivé **1D** (121 mg; 0.63 mmol) sont ajoutés. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 18 heures. La résine est ensuite filtrée, rincée successivement avec DMF (2x), CH₂Cl₂ (2x), MeOH (2x), et CH₂Cl₂ (2x). Cette résine est ensuite traitée à température ambiante avec le dérivé **27A** (250 mg; 1.19 mmol) dans du DCE (10 ml) et de l'acide acétique (91 µl; 1.6 mmol) pendant quelques minutes, puis du triacétoxyborohydrure de sodium (340 mg; 1.6 mmol) est ajouté et le mélange est agité pendant 18 heures. La résine est ensuite filtrée, rincée successivement avec MeOH (2x), H₂O (2x), MeOH (2x), et CH₂Cl₂ (2x). Cette résine est à nouveau traitée à température ambiante avec le dérivé **27A** (250 mg; 1.19 mmol) dans du DCE (10 ml) et de l'acide acétique (91 µl; 1.6 mmol) pendant quelques minutes, puis du triacétoxyborohydrure de sodium (340 mg; 1.6 mmol) est ajouté et le mélange est agité pendant 18 heures. La résine est ensuite filtrée, rincée successivement avec MeOH (2x), H₂O (2x), MeOH (2x), et CH₂Cl₂ (2x). Une portion de cette résine (100 mg) est ensuite clivée par traitement avec un mélange LiOH(1M/H₂O)-MeOH-THF 1-2-5 (3 ml) pendant 15 minutes à 50°C. Le résidu huileux obtenu après évaporation est purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes, pour donner le produit attendu (9 mg; 33%).

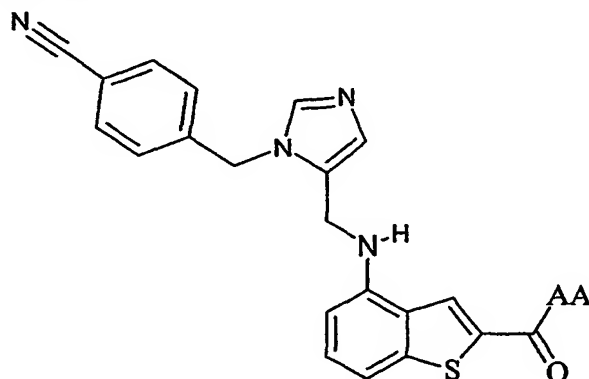
HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 502 (MH⁺).

Exemple 28 et 29

Les composés 28 et 29 sont préparés à partir des résines fmoc-Leu-Wang ou Fmoc-Met-Wang, et du dérivé 10C, selon les conditions décrites pour la préparation de 27, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits désirés sont obtenus sous

5 forme de sels trifluoroacétate.



Exemple	AA	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
<u>28</u>	Leu-OH	Acide (2S) 2-[(4-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque	502	91
<u>29</u>	Met-OH	Acide (2S) 2-[(4-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-(méthylsulfanyl)butyrique	520	78

* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

10

Exemple 30 à 33

Les composés 30 à 33 sont préparés à partir des résines fmoc-Leu-Wang ou Fmoc-Met-Wang, des dérivés 1D ou 10C, et du chlorure de benzènesulfonyle ou du chlorure de 2-chlorobenzènesulfonyle, selon les conditions décrites pour la préparation de 30, en respectant les proportions des divers réactifs.

15 La résine fmoc-Leu-Wang (700 mg; 0.6 mmol/g; 0.42 mmol) est mise en suspension dans de la pipéridine (20% dans DMF; 15 ml), et agitée à température ambiante

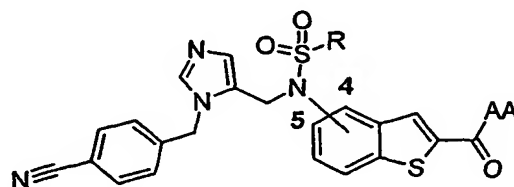
pendant 1,5 heures. Elle est ensuite filtrée, et rincée successivement avec DMF (2x), CH₂Cl₂ (2x), MeOH (2x) et CH₂Cl₂ (2x). Le BOP (0.54 g; 1.7 mmol), la NMP (10 ml), la DIEA (0.29 ml; 1.7 mmol) et le dérivé 1D (121 mg; 0.63 mmol) sont ajoutés. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 18 heures. La résine est ensuite

5 filtrée, rincée successivement avec DMF (2x), CH₂Cl₂ (2x), MeOH (2x), et CH₂Cl₂ (2x). Cette résine est ensuite traitée à température ambiante avec le dérivé 27A (250 mg; 1.19 mmol) dans du DCE (10 ml) et de l'acide acétique (91 µl; 1.6 mmol) pendant quelques minutes, puis du triacétoxyborohydrure de sodium (340 mg; 1.6 mmol) est ajouté et le mélange est agité pendant 18 heures. La résine est ensuite filtrée, rincée successivement

10 avec MeOH (2x), H₂O (2x), MeOH (2x), et CH₂Cl₂ (2x). Cette résine est à nouveau traitée à température ambiante avec le dérivé 27A (250 mg; 1.19 mmol) dans du DCE (10 ml) et de l'acide acétique (91 µl; 1.6 mmol) pendant quelques minutes, puis du triacétoxyborohydrure de sodium (340 mg; 1.6 mmol) est ajouté et le mélange est agité pendant 18 heures. La résine est ensuite filtrée, rincée successivement avec MeOH (2x),

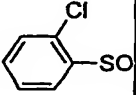
15 H₂O (2x), MeOH (2x), et CH₂Cl₂ (2x). Une portion de cette résine (150 mg) est ensuite traitée avec du chlorure de benzènesulfonyl (99 µl; 0.78 mmol) dans du dichlorométhane (1.25 ml) et de la pyridine (1.25 ml), à température ambiante pendant 18 heures. La résine est ensuite filtrée, rincée successivement avec DMF (2x), CH₂Cl₂ (2x), H₂O (2x), MeOH (2x), et CH₂Cl₂ (2x), puis clivée par traitement avec un mélange

20 LiOH(1M/H₂O)-MeOH-THF 1-2-5 (3 ml) pendant 15 minutes à 55°C. Le résidu huileux obtenu après évaporation est purifié par filtration sur silice (MeOH-CH₂Cl₂ = 10-90) pour donner le produit attendu (25 mg; 39%).



Exemple	Position R ₁ R ₂ N	RSO ₂	AA	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC *
<u>30</u>	4	PhSO ₂	Met-OH	Acide (2S) 2-[(4-{benzènesulfonyl -[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[b]	660	88

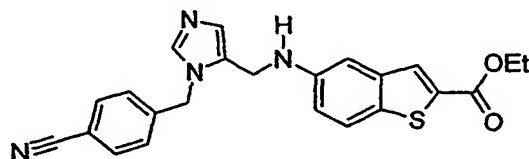
33

				thiophène-2-carbonyl) amino]-4- (méthylsulfanyl)butyrique		
<u>31</u>	4	PhSO ₂	Leu-OH	Acide (2S) 2-[(4- {benzènesulfonyl -[3-(4- cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4- ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>] thiophène-2-carbonyl) amino]-4-méthylpentanoïque	642	82
<u>32</u>	4		Leu-OH	Acide (2S) 2-[(4-[(2- chlorobenzène sulfonyl)-[3- (4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol- 4-ylméthyl]amino}benzo [<i>b</i>]thiophène-2-carbonyl) amino]-4-méthylpentanoïque	676	99
<u>33</u>	5	PhSO ₂	Leu-OH	Acide (2S) 2-[(5- {benzènesulfonyl -[3-(4- cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4- ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>] thiophène-2-carbonyl) amino]-4-méthylpentanoïque	642	99

* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nM; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

Exemple 34

5 Le 5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle (34)



10 Le composé 10B (2.5 g; 11 mmol) est dissous dans du DCE (39 ml) en présence du dérivé 27A (2.5 g; 12 mmol) et d'acide acétique (2.9 ml; 56 mmol), à température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant quelques minutes, puis du triacétoxyborohydrure de sodium (2.5 g; 12 mmol) est ajouté. Après 18 heures d'agitation, un peu plus de triacétoxyborohydrure de sodium (0.7 g; 3 mmol) est ajouté. Après 2 heures d'agitation, du dichlorométhane est rajouté (100 ml) et la réaction est

34

lavée deux fois avec une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium (100 ml), puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (CH_2Cl_2 -Acétone 70-30; puis Gradient CH_2Cl_2 -MeOH 95-5 à 90-10), pour donner le produit désiré (3.15 g, 69%).

- 5 HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H_2O à 100 % CH_2CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 95%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 417 (MH^+).

- RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1.32 (t, 3H); 4.11 (d, 2H); 4.32 (q, 2H); 5.40 (s, 2H); 6.17 (t, 1H); 6.87 (dd, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.00 (s, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.79 (d, 2H); 7.92 (s, 1H).

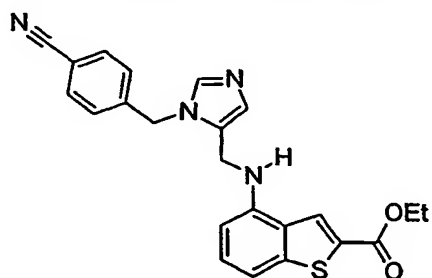
Analyse élémentaire ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$)

% calculés : C 66.33 ; H 4.84 ; N 13.45

% trouvés : C 66.18 ; H 4.84 ; N 13.41

Exemple 35

Le 4-{{3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl}amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle (35)



Le composé 35 est préparé à partir du dérivé 1C, selon les conditions décrites pour la préparation de 34, en respectant les proportions des divers réactifs.

- 20 HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H_2O à 100 % CH_2CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 92%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 417 (MH^+).

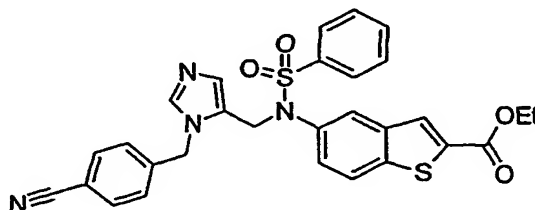
- RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1.34 (t, 3H); 4.2-4.4 (m, 4H); 5.42 (s, 2H); 6.44 (d, 1H); 6.74 (t, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.04 (d, 2H); 7.11 (d, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.53 (s, 1H); 8.08 (s, 1H).

Analyse élémentaire ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$; 0.5 H_2O)% calculés : C 64.92 ; H 4.97 ; N 13.17

% trouvés : C 64.59 ; H 4.70 ; N 12.94

Exemple 36

Le 5-[(benzènesulfonyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle (36)



5

Le composé 34 (3.15 g; 7.6 mmol) est dissous dans de la pyridine (39 ml) à température ambiante et sous atmosphère d'azote, puis le chlorure de benzène sulfonyle (1.9 ml; 15 mmol) est ajouté. La solution est agitée 18 heures, puis co-évacuée deux fois au toluène (2 x 100 ml). Le résidu est repris dans de l'eau (80 ml) et extrait au dichlorométhane (6 x 100 ml). Les phases organiques sont successivement combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrées. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Gradient CH₂Cl₂-MeOH 98-2 à 85-15), pour donner deux fractions contenant le produit désiré.

La première (2.22 g) correspond à la base libre, la deuxième (2.15 g) au sel de benzènesulfonate. Cette deuxième fraction est désalifiée à froid (0°C) à l'aide de soude (1N/eau) pour conduire à un deuxième lot de base libre (1.43 g). Au total 3.66 g (86%) de dérivé 36 ont été récupérés.

HPLC (C18, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 557 (MH⁺).

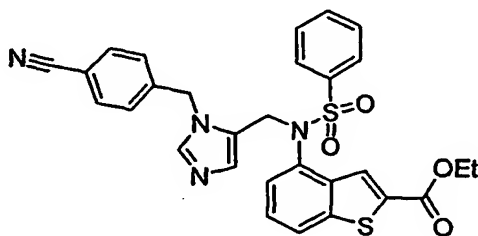
RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1.34 (t, 3H); 4.2-4.4 (m, 4H); 5.42 (s, 2H); 6.44 (d, 1H); 6.74 (t, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.04 (d, 2H); 7.11 (d, 1H); 7.22 (t, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.53 (s, 1H); 8.08 (s, 1H).

Analyse élémentaire (C₂₉H₂₄N₄O₄S₂) % calculés : C 61.97 ; H 4.41 ; N 9.97
% trouvés : C 62.18 ; H 4.67 ; N 9.59

36

Exemple 37

Le 4-{{(benzènesulfonyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle (37)



5

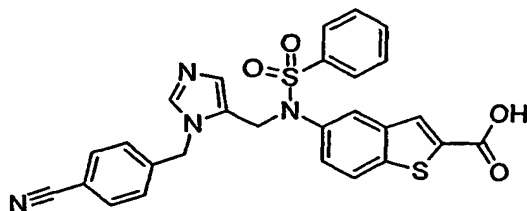
Le composé **37** est préparé à partir du dérivé **35**, selon les conditions décrites pour la préparation de **36**, en respectant les proportions des divers réactifs.

HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 25 mn) : pureté 99%.

10 Spectre de masse (ESI) : m/z 557 (MH⁺).

Exemple 38

L'acide 5-{{(benzènesulfonyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylique (**38**)



15

Le composé **36** (3.6 g; 6.6 mmol) est dissous dans du THF (23 ml) à température ambiante, puis la soude (30% dans l'eau; 1 ml; 9.9 mmol) est ajoutée. La solution est agitée 1,5 heure à 80°C, puis refroidie à température ambiante. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1N; 9.9 ml) est ajoutée, puis le mélange est concentré. Le solide blanc est lavé à l'eau et séché (2.45g; 70%).

20

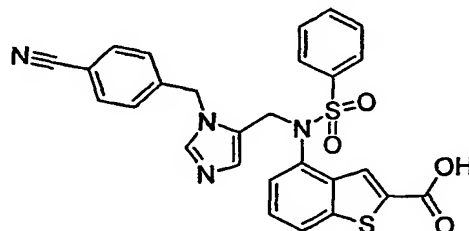
HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 91%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 529 (MH⁺).

37
RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 4.76 (s, 2H); 5.43 (s, 2H); 6.65 (s, 1H); 6.91 (dd, 1H); 7.26 (d, 2H); 7.44 (s, 1H); 7.5-8.0 (m, 10H); 12-14 (m, 1H).

Exemple 39

5 L'acide 4-[(benzènesulfonyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylique (39)



Le composé 39 est préparé à partir du dérivé 37, selon les conditions décrites pour la
10 préparation de 38, en respectant les proportions des divers réactifs.

HPLC (C18, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 85%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 529 (MH⁺).

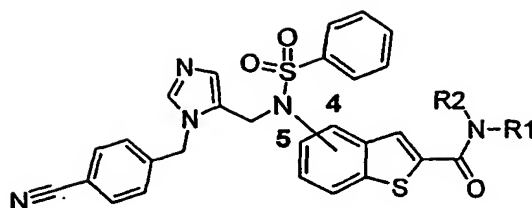
15

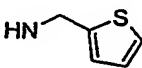
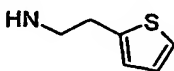

Exemples 40 à 86

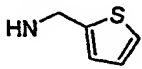
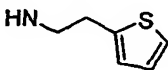

Les composés 40 à 86 sont préparés à partir des dérivés 38 ou 39, et des amines commerciales, selon les conditions décrites pour la préparation de 40, en respectant les proportions des divers réactifs.

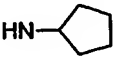
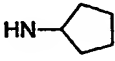
Le composé 38 (120 mg; 0.23 mmol) est dissous dans un mélange de DMF et de CH₂Cl₂
20 (3 ml; 50/50 v/v) en présence de H-Met-OMe (25 mg; 0.15 mmol), d'HOBt (34 mg; 0.26 mmol) et de PS-Carbodiimide (Argonaut Technologies; 288 mg; 0.31 mmol). L'ensemble est agité à température ambiante pendant 24 heures, puis de la MP-Carbonate (Argonaut Technologies; 276 mg; 0.76 mmol) est ajoutée et la réaction est agitée à nouveau pendant 18 heures. Le mélange est filtré et concentré pour donner le
25 dérivé 40.

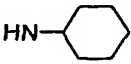
38


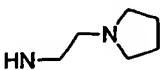
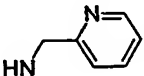
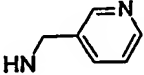
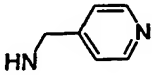
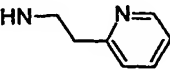


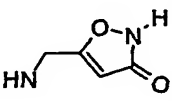
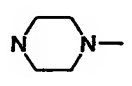
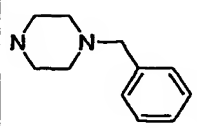
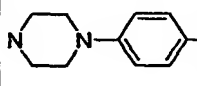
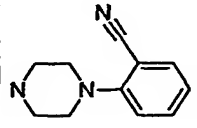
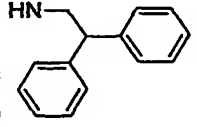
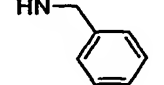
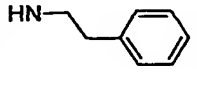
Ex.	Position Substituent	NR1R2	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
<u>40</u>	5	Met-OMe	(2S) 2-[(5-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[b]thiophèn-2-carbonyl) amino]-4-(méthylsulfanyl)butyrate de méthyle	674	99**
<u>41</u>	4	Met-OMe	(2S) 2-[(4-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3H-imidazol-4-yl méthyl]amino} benzo[b]thiophèn-2-carbonyl)amino]-4-(méthylsulfanyl) butyrate de méthyle	674	90
<u>42</u>	4		N-(Thiophèn-2-ylméthyl)-4-{benzène sulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	624	82
<u>43</u>	4		N-(2-Thiophèn-2-yléthyl)-4-{benzène sulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	638	79
<u>44</u>	4	HN(CH ₂) ₂ SMe	N-(2-méthylsulfanyléthyl)-4-{benzène sulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	602	84
<u>45</u>	4		N-[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-N-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-4-	614	81

			yl]benzènesulfonamide		
<u>46</u>	5		<i>N</i> -(Thiophèn-2-ylméthyl)-5-{benzène sulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	624	85
<u>47</u>	5		<i>N</i> -(2-Thiophèn-2-yléthyl)-5-{benzène sulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	638	84
<u>48</u>	5	HN(CH ₂) ₂ SMe	<i>N</i> -(2-méthylsulfanyléthyl)-5-{benzène sulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	602	89
<u>49</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]benzènesulfonamide	614	88
<u>50</u>	4	Leu-OMe	(2 <i>S</i>) 2-[(4-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-yl méthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophèn-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoate de méthyle	656	98**
<u>51</u>	5	Leu-OMe	(2 <i>S</i>) 2-[(5-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-yl méthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophèn-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoate de méthyle	656	91**
<u>52</u>	4	Gly-OMe	(2 <i>S</i>) 2-[(4-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-yl méthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophèn-2-carbonyl)amino] acétate de méthyle	600	90**
<u>53</u>	5	Gly-OMe	(2 <i>S</i>) 2-[(5-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-	600	82

			yl méthyl]amino} benzo[b]thiophène-2- carbonyl)amino] acétate de méthyle		
<u>54</u>	4		<i>N</i> -Cyclopentyl-4- {benzènesulfonyl-[3-(4- cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4- ylméthyl]amino} benzo[b]thiophè ne-2-carboxamide	596	98**
<u>55</u>	5		<i>N</i> -Cyclopentyl-5- {benzènesulfonyl-[3-(4- cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4- ylméthyl]amino} benzo[b]thiophè ne-2-carboxamide	596	98**
<u>56</u>	4	HNnBu	<i>N</i> -Butyl-4-{benzènesulfonyl-[3- (4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4- ylméthyl]amino} benzo[b]thiophè ne-2-carboxamide	584	98**
<u>57</u>	5	HNnBu	<i>N</i> -Butyl-5-{benzènesulfonyl-[3- (4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4- ylméthyl]amino} benzo[b]thiophè ne-2-carboxamide	584	98**
<u>58</u>	4	HN(CH ₂) ₃ SMe	<i>N</i> -[3-(Méthylsulfanyl)propyl]-4- {benzènesulfonyl-[3-(4- cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4- ylméthyl]amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	616	77
<u>59</u>	5	HN(CH ₂) ₃ SMe	<i>N</i> -[3-(Méthylsulfanyl)propyl]-5- {benzènesulfonyl-[3-(4- cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4- ylméthyl]amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	616	99**
<u>60</u>	4	HN(CH ₂) ₃ OiPr	<i>N</i> -[3-(Isopropoxy)propyl]-4- {benzènesulfonyl-[3-(4- cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4- ylméthyl]amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	628	99**
<u>61</u>	5	HN(CH ₂) ₃ OiPr	<i>N</i> -[3-(Isopropoxy)propyl]-5- {benzènesulfonyl-[3-(4- cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4- ylméthyl]amino}	628	99**

			benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide		
<u>62</u>	4	HN-Géranyl	<i>N</i> -[3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényl]-4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	664	91**
<u>63</u>	5	HN-Géranyl	<i>N</i> -[3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényl]-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	664	96**
<u>64</u>	5	HN- 	<i>N</i> -Cyclohexyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	610	96**
<u>65</u>	5	HNCH ₂ CHMe ₂	<i>N</i> -(2-Méthylpropyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	584	82
<u>66</u>	5	HNMe	<i>N</i> -Méthyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	542	80
<u>67</u>	5	HNEt	<i>N</i> -Ethyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	556	77
<u>68</u>	5	NEt ₂	<i>N,N</i> -Diéthyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	584	80
<u>69</u>	5	HNCH ₂ tBu	<i>N</i> -(2,2-Diméthylpropyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	598	80
<u>70</u>	5	HNnPr	<i>N</i> -Propyl-5-{benzènesulfonyl-[3-	570	79

			(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide		
<u>71</u>	5	HN-allyle	<i>N</i> -Allyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	568	72
<u>72</u>	5	HN(CH ₂) ₂ OMe	<i>N</i> -(2-Méthoxyéthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	586	77
<u>73</u>	5	HN- 	<i>N</i> -Cyclopropyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	568	99**
<u>74</u>	5	HN- 	<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	625	96**
<u>75</u>	5	HN- 	<i>N</i> -(Pyridin-2-ylméthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	619	99**
<u>76</u>	5	HN- 	<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	619	92**
<u>77</u>	5	HN- 	<i>N</i> -(Pyridin-4-ylméthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	619	99**
<u>78</u>	5	HN- 	<i>N</i> -(Pyridin-2-yléthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino}	633	92**

			benzo[b]thiophène-2-carboxamide		
<u>79</u>	5		<i>N</i> -(3-Oxo-2,3-dihydroisoxazol-5-yl méthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	625	84
<u>80</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazin-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-5-yl]benzènesulfonamide	611	97**
<u>81</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-benzylpipérazin-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-5-yl]benzènesulfonamide	687	91**
<u>82</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -{2-[4-(4-fluorophényl)pipérazin-4-carbonyl]benzo[b]thiophène-5-yl} benzènesulfonamide	691	72
<u>83</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -{2-[4-(2-cyanophényl)pipérazin-4-carbonyl]benzo[b]thiophène-5-yl} benzènesulfonamide	698	99**
<u>84</u>	5		<i>N</i> -(2,2-Diphényléthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	708	97**
<u>85</u>	5		<i>N</i> -(Benzyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	618	83**
<u>86</u>	5		<i>N</i> -(2-Phényléthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	932	98**

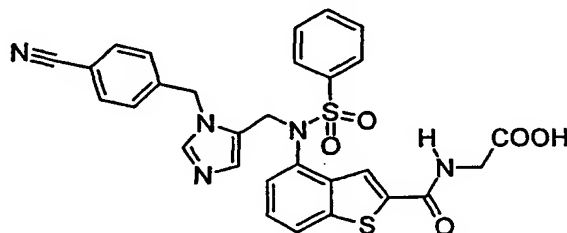
44

* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nM; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

** Le composé a été purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes.

Exemple 87

L'acide (2S) 2-[(4-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[b]thiophèn-2-carbonyl)amino]acétique (87)



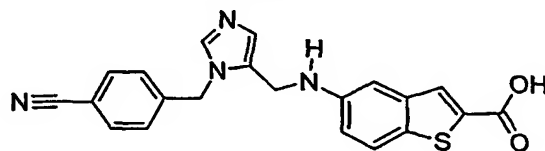
Le composé 52 (0.09 mmol) est dissous dans du THF (1 ml) en présence d'hydroxyde de lithium (1M/eau; 2 équivalents). Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante, puis concentré. Le résidu est purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes, pour donner le produit désiré.

HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 93%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 586 (MH⁺).

Exemple 88

L'acide 4-{[3-(4-cyano benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophèn-2-carboxylique (88)



45

Le composé **10C** (50 mg; 0.26 mmol) est dissous dans du méthanol (2 ml) sous atmosphère d'azote en présence du dérivé **27A** (55 mg; 0.26 mmol). Après quelques minutes d'agitation, du cyanoborohydrure de sodium (18 mg; 0.18 mmol) est ajouté, et la réaction est agitée à température ambiante pendant 18 heures. La réaction est concentrée, et le résidu solide est lavé avec 6 ml d'eau puis séché, pour donner le produit désiré (14 mg; 14%).

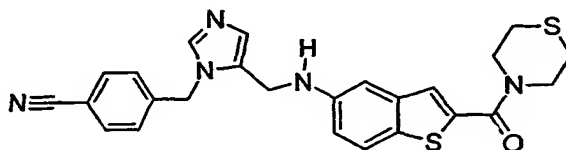
HPLC (C18, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 389 (MH⁺).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 3-5 (m, H₂O + COOH); 4.09 (s, 2H); 5.40 (s, 2H); 5.90 (s, 1H, NH); 6.71 (d, 1H); 6.88 (s, 1H); 6.97 (s, 1H); 7.27 (d, 2H); 7.43 (s, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.72-7.89 (m, 3H).

Exemple 89

Le 4-(5-{[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile (**89**)



Exemple 89A - La (5-aminobenzo[b]thiophèn-2-yl)thiomorpholin-4-ylméthanone.

Le composé **10C** (2,0 g; 10 mmol) est dissous dans du dichlorométhane (40 ml) et du DMF (80 ml) sous atmosphère d'azote. La DIEA (3.3 ml; 29 mmol), le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) (1.89 g; 10 mmol), l'HOBT (1.69 g; 10 mmol) et la thiomorpholine (0.89 ml; 9 mmol) sont ajoutés, et la réaction est agitée pendant 18 heures à température ambiante. Elle est ensuite concentrée. Le résidu est successivement repris dans du dichlorométhane (250 ml), lavé avec de l'eau (80 ml), séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré. L'huile résiduelle est ensuite purifiée par chromatographie éclair (CH₂Cl₂-Acétone 80-20), pour donner le produit désiré (1.66 g, 66%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 2.69 (se, 4H); 3.86 (se, 4H); 5.19 (s, 2H); 6.79 (dd, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.59 (d, 1H).

Exemple 89 - Le 4-(5-{[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile.

Le composé **89** est préparé à partir du dérivé **89B** (1.57 g) selon les conditions utilisées pour la préparation de **34** et en respectant les proportions des divers réactifs. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Acétone-CH₂Cl₂: 20/80, puis MeOH-CH₂Cl₂: 5/95), pour donner le produit désiré (1.92 g, 72%).

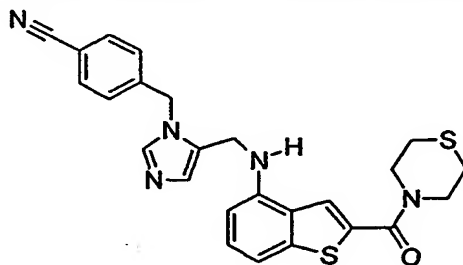
HPLC (C18, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 93%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 474 (MH⁺).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 2.70 (se, 4H); 3.88 (se, 4H); 4.10 (d, 2H); 5.39 (s, 2H); 6.07 (t, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.96 (s, 1H); 7.26 (d, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.80 (d, 2H).

Exemple 90

Le 4-(5-{[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-4-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile (**90**)



Exemple 90A - La (4-aminobenzo[b]thiophèn-2-yl)thiomorpholin-4-ylméthanone.

Le composé **90A** est préparé à partir du dérivé **1D** (2.27 g) selon les conditions utilisées pour la préparation de **89A** et en respectant les proportions des divers réactifs. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie éclair (CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂-Acétone 80-20), pour donner le produit désiré (3.3 g).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 2.72 (se; 4H); 3.93 (se, 4H); 5.88 (s, 2H); 6.59 (d, 1H); 7.05-7.20 (m, 2H); 7.86 (s, 1H).

Exemple 90 - Le 4-(5-{[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-4-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile.

Le composé **90** est préparé à partir du dérivé **90A** (2.32 g) selon les conditions utilisées pour la préparation de **89** et en respectant les proportions des divers réactifs. Le brut

réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (CH_2Cl_2 , puis gradient Acétone- CH_2Cl_2 : 20/80 à 50/50, puis gradient MeOH- CH_2Cl_2 : 5/95 à 10/90), pour donner le produit désiré (1.43 g, 25%) et l'imine intermédiaire non réduite (2.62 g, 46%).

- 5 HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H_2O à 100 % CH_3CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 98%.

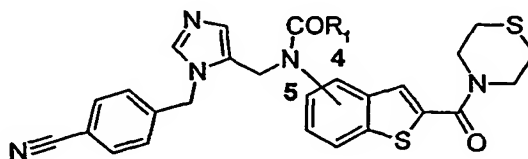
Spectre de masse (ESI) : m/z 474 (MH^+).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 2.71 (se, 4H); 3.89 (se, 4H); 4.28 (d, 2H); 5.41 (s, 2H); 6.41 (dd, 1H); 6.56 (t, 1H); 6.99 (s, 1H); 7.1-7.2 (m, 4H); 7.65 (d, 2H); 7.72 (s, 1H);
10 7.75 (s, 1H).

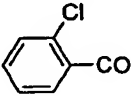
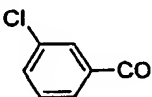
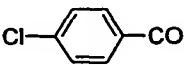
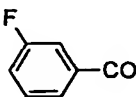
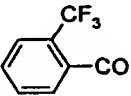
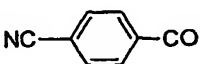
Exemples 91 à 107

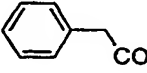
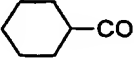
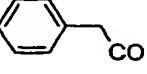
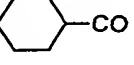
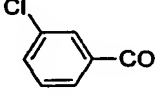
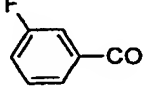
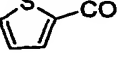
Les composés 91 à 107 sont préparés à partir des dérivés 89 ou 90, et des chlorures d'acides commerciaux, selon les conditions décrites pour la préparation de 91, en
15 respectant les proportions des divers réactifs.

Le composé 89 (30 mg; 0.06 mmol) est dissous dans du dichlorométhane (2,5 ml) en présence de chlorure de 2-thiophénecarbonyl (24 mg; 0.16 mmol), et de PS-DIEA (Argonaut Technologies; 52 mg; 0.19 mmol). L'ensemble est agité à température ambiante pendant 6 heures, puis de la PS-trisamine (Argonaut Technologies; 66 mg; 0.25 mmol) est ajoutée et la réaction est agitée à nouveau pendant 18 heures. Le
20 mélange est filtré et concentré pour donner le dérivé 91.



Ex.	Position Substituent	R1CO	Nom des composés	Masse ($\text{M}+\text{H}^+$)	Pureté HPLC*
<u>91</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]thiophène-2-carboxamide	584	95

<u>92</u>	5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}$	<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]butyramide	544	95
<u>93</u>	5	PhCO	<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]benzamide	578	99**
<u>94</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]-2-chlorobenzamide	612	99**
<u>95</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]-3-chlorobenzamide	612	86
<u>96</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]-4-chlorobenzamide	612	90
<u>97</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]-3-fluorobenzamide	596	86
<u>98</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]-2-trifluorométhylbenzamide	646	85
<u>99</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]-4-cyanobenzamide	603	85

<u>100</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-5-yl]-2-phénylacétamide	592	79
<u>101</u>	5		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-5-yl]cyclohexanecarboxamide	584	97
<u>102</u>	4	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-4-yl]butyramide	544	92
<u>103</u>	4		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-4-yl]-2-phénylacétamide	592	99**
<u>104</u>	4		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-4-yl]cyclohexanecarboxamide	584	95**
<u>105</u>	4		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-4-yl]-3-chlorobenzamide	612	99**
<u>106</u>	4		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-4-yl]-3-fluorobenzamide	596	98**
<u>107</u>	4		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-4-yl]thiophène-2-carboxamide	584	93**

50

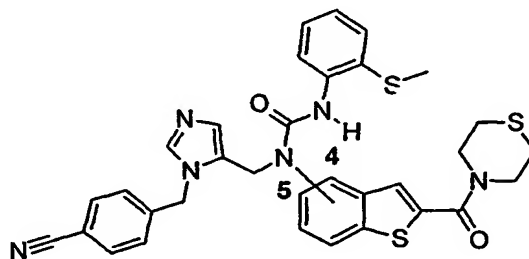
* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nM; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

5 ** Le composé a été purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes.

Exemples 108 et 109

Les composés **108** et **109** sont préparés à partir des dérivés **89** ou **90**, selon les conditions décrites pour la préparation de **108**, en respectant les proportions des divers réactifs.

10 Le composé **89** (50 mg; 0.10 mmol) est dissous dans du dichlorométhane (0.5 ml) et du toluène (2 ml) en présence de 2-(méthylthio)phényl isocyanate (0.20 mmol). L'ensemble est agité à 60°C pendant 6 heures, puis de la PS-trisamine (Argonaut Technologies; 137 mg; 0.52 mmol) est ajoutée et la réaction est agitée à température ambiante pendant 18 heures. Le mélange est filtré et concentré. Le résidu est purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes, pour donner le produit désiré.



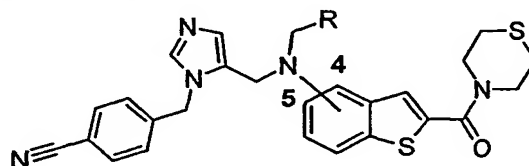
Ex.	Position Substituent	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
108	5	1-[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-[2-(méthylsulfanyl)phényl]-1-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]urée	639	99
109	4	1-[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-yl]-3-[2-(méthylsulfanyl)phényl]-1-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-4-yl]urée	639	100

20 * Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nM; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

Exemples 110 à 118

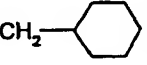
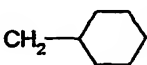
Les composés **110** à **118** sont préparés à partir des dérivés **89** ou **90**, et des aldéhydes correspondantes, selon les conditions décrites pour la préparation de **110**, en respectant les proportions des divers réactifs.

- 5 Le composé **89** (50 mg; 0.10 mmol) est dissous dans du DCE (3 ml) en présence de phénylacétaldéhyde (62µl; 0.53 mmol) et d'acide acétique (55µl; 1 mmol). Le triacétoxyborohydrure de sodium (110 mg; 0.53 mmol) est ajouté et l'ensemble est agité à température ambiante (ou à 50°C dans le cas de **90**) jusqu'à disparition totale du produit **89**. De l'acétate d'éthyle (15 ml) est ajouté. La solution est lavée deux fois avec
- 10 une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes, pour donner le produit désiré.



Ex.	Position Substituent	CH ₂ R	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
110	5	CH ₂ -CH ₂ Ph	4-[5-({(2-Phényléthyl)[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]amino} méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile	578	99
111	5	Et	4-[5-({Ethyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]amino} méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile	502	95
112	5	nPr	4-[5-({Propyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-yl]amino} méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile	516	99
113	5	nBu	4-[5-({Butyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophèn-5-	530	98

52

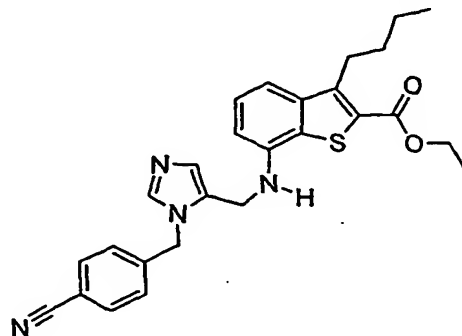
			yl]amino} méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile		
114	5		4-[5-({Cyclohexylméthyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-5-yl]amino} méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile	570	97
115	4	CH ₂ -CH ₂ Ph	4-[5-({(2-Phényléthyl)[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-4-yl]amino} méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile	578	98
116	4	nPr	4-[5-({Propyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-4-yl]amino} méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile	516	99
117	4	nBu	4-[5-({Butyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-4-yl]amino} méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile	530	93
118	4		4-[5-({Cyclohexylméthyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-4-yl]amino} méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile	570	96

* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nM; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

Exemple 119

5

Le 3-butyl-7-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle (119)



Exemple 119A - Le 1-(2-fluorophénol)pentan-1-ol.

Le 2-fluorobenzaldéhyde (10 g; 80 mmol) est dissous dans du THF (400 ml). La solution est refroidie à -78°C, puis du nBuLi (1,6M/THF; 50 ml; 80 mmol) est ajouté. Le bain froid est retiré. Lorsque le mélange réaction est revenu à température ambiante, une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium (40 ml) est ajoutée et l'ensemble est concentré. De l'acétate d'éthyle (300 ml) et de l'eau (100 ml) sont ajoutés. La phase organique est récupérée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie éclair (EDP-EtOAc 90-10), pour donner le produit désiré (11.5 g, 79%).

10 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.47 (dt, 1H); 7.3-7.05 (m, 3H); 5.23 (d, 1H); 4.80 (dd, 1H); 1.75-1.5 (m, 2H); 1.4-1.15 (m, 4H); 0.84 (t, 3H).

HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn): pureté 100%.

15 **Exemple 119B - La 1-(2-fluorophényl)pentan-1-one**

Dans un ballon tricol de 1L, équipé d'une agitation mécanique, du pyridinium chlorochromate (19.25 g; 59.5 mmol) est introduit dans une suspension de célite (22 g) dans du dichlorométhane (300 ml). Le dérivé 119A (11.2 g; 59.5 mmol) préalablement dissous dans du dichlorométhane (30 ml) est introduit, puis le milieu réactionnel est agité pendant 17 heures à température ambiante. Il est ensuite filtré sur un mélange de 2/3 de silice et d'1/3 de célite. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner le produit désiré (10.6 g; 98%).

HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 100%.

25 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.67 (dt, 1H); 7.66-7.62 (m, 1H); 7.37-7.31 (m, 2H); 2.93 (dt, 2H); 1.58 (p, 2H); 1.33 (sex, 2H); 0.89 (t, 3H).

Exemple 119C - Le 3-(butan-1-yl)benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

Le dérivé 119B (10 g; 35.5 mmol) est dissous sous atmosphère d'azote dans de l'acétonitrile (400 ml), en présence de carbonate de potassium (19.2 g; 138 mmol) et de 2-mercaptoacétate d'éthyle (11.7 ml; 111 mmol). La réaction est agitée 16 heures à 85 °C. L'acétonitrile est ensuite évaporé puis le solide résiduel obtenu est récupéré dans 300 mL d'eau. Cette phase aqueuse est extraite deux fois avec 300 mL d'acétate

d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis lavées avec 300 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie éclair (gradient EDP-CH₂Cl₂ 80-20 à 50-50), pour donner le produit désiré (3.05 g, 20%).

- 5 HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 100%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 263 (MH⁺).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.99 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.49 (t, 1H); 4.34 (q, 2H); 3.26 (t, 2H); 1.25-1.7 (m, 7H); 0.92 (t, 3H).

- 10 Analyse élémentaire (C₁₅H₁₈O₂S) % calculés : C 68.67 ; H 6.92
% trouvés : C 68.24 ; H 6.86

Exemple 119D - Le 3-(butan-1-yl)-7-nitrobenzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

- Le composé **119C** (3 g ; 11 mmol) est dissous dans 40 mL d'acide trifluoroacétique sous atmosphère d'azote. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis le nitrate de sodium (3.3 g ; 34 mmol) est ajouté. La réaction est maintenue 4 heures à 0°C, puis le milieu réactionnel est versé dans 150 mL d'eau, et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium est ajoutée jusqu'à obtention d'un pH de 8. La phase aqueuse est ensuite extraite deux fois avec du chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie éclair (gradient EDP-CH₂Cl₂ 80-20 à 70-30), pour donner le produit désiré (744 mg, 21%).

HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 100%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 263 (MH⁺).

- 25 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.40 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.71 (t, 1H); 4.37 (q, 2H); 3.05 (dd, 2H); 1.6-1.15 (m, 7H); 0.86 (t, 3H).

Analyse élémentaire (C₁₅H₁₇NO₄S) % calculés : C 58.61 ; H 5.57 ; N 4.56
% trouvés : C 58.57 ; H 5.66 ; N 4.34

Exemple 119E - Le 7-amino-3-(butan-1-yl)benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

- 30 d'éthyle

Le composé **119E** est préparé à partir du composé **119F** (1.56 g ; 5 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **10B** et en respectant les proportions des divers réactifs.

Quantité obtenu: 1.26 g (85%).

- 5 HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 100%.

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.18 (t, 1H); 7.12 (d, 1H); 6.66 (d, 1H); 5.45 (s, 2H, NH₂); 4.29 (q, 2H); 3.44 (dd, 2H); 1.65-1.55 (m, 2H); 1.46-1.35 (m, 2H); 1.30 (t, 3H); 0.91 (t, 3H).

- 10 Spectre de masse (ESI) : m/z 278 (MH⁺).

Exemple 119 - Le 3-butyl-7-[[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino] benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

- Le dérivé **119E** (1.26 g; 4.5 mmol) et le composé **27A** (1.15 g; 4.5 mmol) sont dissous sous atmosphère d'azote dans du DCE(32 ml) en présence d'acide acétique (1.2 mL; 23 mmol). Le mélange est agité 48 heures à température ambiante, puis neutralisé avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est lavée deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie éclair (gradient Acétone-CH₂Cl₂ 0-100 à 50-50), pour
20 donner l'imine intermédiaire (1.19 g; 55%). Celle ci est dissoute dans du THF (30 ml) sous atmosphère d'azote, et du borohydrure de sodium (190 mg) est ajouté. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, du méthanol (100 μ l) est ajouté. Après 5 heures supplémentaires d'agitation 0.5 équivalent de réducteur est ajouté. Après 3 heures supplémentaires d'agitation 0.5 équivalent de réducteur est ajouté. Après 18 heures
25 d'agitation du méthanol (10 ml) est ajouté. Après 1 heure d'agitation la réaction est enfin terminée. Le mélange réactionnel est alors concentré. Le solide résiduel est purifiée par chromatographie éclair (Acétone-CH₂Cl₂ 30-70 puis MeOH-CH₂Cl₂ 5-95), pour donner le composé désiré (1 g; 68%).

- 30 HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 77%.

56

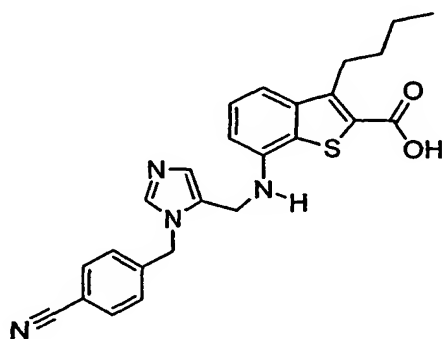
RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 0.78 (t, 3H); 1.21 (hex, 2H); 1.30 (t, 3H); 1.4-1.5 (m, 2H); 3.17-3.24 (m, 2H); 4.25-4.32 (m, 4H); 5.23 (brs, 1H, NH); 5.45 (s, 2H); 6.55 (d, 1H); 7.00 (s, 1H); 7.16-7.25 (m, 4H); 7.67 (d, 2H); 7.82 (s, 1H).

Spectre de masse (ESI) : m/z 473 (MH $^+$).

5

Exemple 120

L'acide 3-butyl-7- $\{[3-(4\text{-cyanobenzyl})-3H\text{-imidazol-4-ylmethyl]amino}\}$ benzo $[b]$ thiophène-2-carboxylique (120)



- 10 Le composé 120 est préparé à partir du composé 119 (750 mg ; 1.6 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de 1D et en respectant les proportions des divers réactifs.

Quantité obtenu: 277 mg (50%).

HPLC (C18, λ 220 nm, 100 % H $_2$ O à 100 % CH $_2$ CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté

15 94%.

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 0.77 (t, 3H); 1.10-1.24 (m, 2H); 1.42-1.50 (m, 2H); 3.1-3.4 (m, 2H+H $_2$ O); 4.26 (brs, 2H); 5.20 (brs, 1H, NH); 4.45 (s, 2H); 6.50(dd, 1H); 7.17-7.19 (m, 2H); 7.22 (d, 2H); 7.73 (d, 2H); 7.82 (s, 2H).

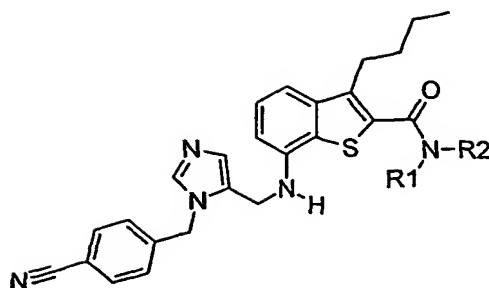
Spectre de masse (ESI) : m/z 445 (MH $^+$).

20

Exemples 121 à 126

Les composés 121 à 126 sont préparés à partir du composé 120 (50 mg ; 0.11 mmol) et des amines commerciales, selon les conditions utilisées pour la préparation de 40 et en respectant les proportions des divers réactifs.

25



Ex.	NR1R2	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
<u>121</u>		4-(5-{[3-Butyl-2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[b]thiophène-7-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile	530	83
<u>122</u>	HN-Géranyl	N-(3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényl)-3-Butyl-7-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	580	77
<u>123</u>		4-(5-{[3-Butyl-2-(pipéridine-1-carbonyl)benzo[b]thiophène-7-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile	512	89
<u>124</u>	NHBu	N-Butyl-3-Butyl-7-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	500	86
<u>125</u>	HN(CH ₂) ₂ SMe	N-[2-(Méthylsulfanyl)éthyl]-3-Butyl-7-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	518	96**
<u>126</u>	HN(CH ₂) ₃ OiPr	N-[3-(isopropoxy)propyl]-3-Butyl-7-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	544	98**

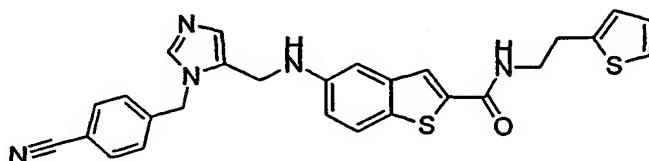
* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

** Le composé a été purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes.

5

Exemple 127

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide (**127**)



10 **Exemple 127A** - Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-aminobenzo[*b*]thiophène-2-carboxamide.

Le composé **127A** est préparé à partir du dérivé **10C** (1.5 g) et du thiophène-2-éthylamine (1.36 ml; 11 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **89A** et en respectant les proportions des divers réactifs. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie éclair (CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂-Acétone 80-20, puis CH₂Cl₂-EtOAc 70-30), pour donner le produit désiré (1.87 g, 79%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 3.07 (t, 2H); 3.49 (q, 2H); 5.17 (s, 2H); 6.80 (dd, 1H); 6.9-7.0 (m, 3H); 7.34 (dd, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.74 (t, 1H).

Analyse élémentaire (C₁₅H₁₄N₂OS₂) % calculés : C 59.57 ; H 4.67 ; N 9.26

20 % trouvés : C 59.50 ; H 4.81 ; N 9.05

Spectre de masse (ESI) : m/z 303 (MH⁺).

Exemple 127 - Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide.

Le composé **127** est préparé à partir du dérivé **127A** (908 mg) selon les conditions utilisées pour la préparation de **89** et en respectant les proportions des divers réactifs. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (CH₂Cl₂, puis Acétone-CH₂Cl₂ 50/50, puis MeOH-CH₂Cl₂ 10/90), pour donner le produit désiré (1.06 g, 71%). HPLC (C18, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 96%.

30 Spectre de masse (ESI) : m/z 498 (MH⁺).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 3.07 (t, 2H); 3.49 (q, 2H); 4.12 (d, 2H); 5.39 (s, 2H); 6.06 (t, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.9-6.98 (m, 4H); 7.26 (d, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.75-7.82 (m, 4H); 8.76 (t, 1H).

5

Exemples 128 à 136

Les composés 128 à 136 sont préparés à partir du composé 10C et des amines commerciales, selon les conditions utilisées pour la préparation de 127 et en respectant les proportions des divers réactifs. Certains aldéhydes utilisés ne sont pas commerciaux et ont été préparés de la façon suivante:

10 1-Méthyl-1H-imidazole-5-carboxaldéhyde.

Le 1-trityl-1H-imidazole-4-carboxaldéhyde (Daninos-Zeghal S. et al., Tetrahedron, 1997, 53(22), 7605-14) (5 g ; 14.8 mmol) est dissous dans le dichlorométhane (35 ml) sous atmosphère d'azote, puis refroidi à -78°C . Le trifluorométhanesulfonate de méthyle (1.7 ml ; 14.8 mmol) est ajouté goutte à goutte et la réaction est laissée revenir à
15 température ambiante lentement (pendant 2 heures). Une solution de tampon phosphate (pH 7; 50 ml) est ajoutée, et le mélange bi-phasique est agité vigoureusement pendant 15 minutes. Les deux phases sont ensuite séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le solide orangé obtenu est purifié par
20 chromatographie éclair (CH_2Cl_2 , puis Acétone- CH_2Cl_2 10/90, puis MeOH- CH_2Cl_2 5/95), pour donner le produit désiré (1.39 g, 85%).

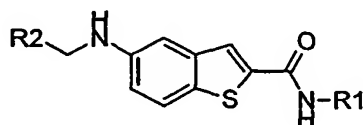
RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 3.87 (s, 3H); 7.88 (s, 1H); 8.00 (s, 1H); 9.75 (s, 1H).

1-Benzyl-1H-imidazole-5-carboxaldéhyde.

Le 1-trityl-1H-imidazole-4-carboxaldéhyde (Daninos-Zeghal S. et al., Tetrahedron,
25 1997, 53(22), 7605-14) (2 g ; 5.9 mmol) est dissous dans le dichlorométhane (14 ml) sous atmosphère d'azote, puis refroidi à -78°C . Dans un autre ballon et sous atmosphère d'azote, l'anhydride trifluorométhanesulfonique (0.99 ml; 5.9 mmol) est dilué dans du dichlorométhane (22ml) puis l'ensemble est refroidi à -78°C et traité avec une solution d'alcool benzylique (0.61 ml; 5.9 mmol) et de 2,6-diisopropylpyridine (1.34 ml; 6.0
30 mmol) dans le dichlorométhane (9 ml). Le trifluorométhanesulfonate de benzyle ainsi formé est canulé dans la première solution et la réaction est laissée revenir à température ambiante lentement (pendant 2 heures). Une solution de tampon phosphate (pH 7; 20

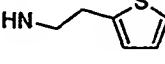
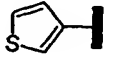
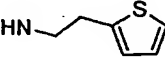
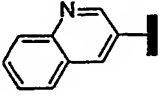
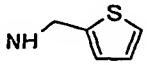
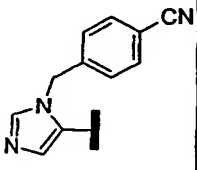
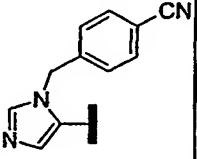
ml) est ajoutée, et le mélange bi-phasique est agité vigoureusement pendant 15 minutes. Les deux phases sont ensuite séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie éclair (CH₂Cl₂, puis Acétone-CH₂Cl₂ 5/95, puis MeOH-CH₂Cl₂ 5/95), pour donner le produit désiré (615 mg, 56%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 5.52 (s, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.2-7.4 (m, 3H); 7.93 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 9.71 (s, 1H).



Ex.	NHR1	R2	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
128			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5- {[pyridin-4-ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>] thiophène-2-carboxamide.	394	96**
129			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5- {[pyridin-3-ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>] thiophène-2-carboxamide.	394	99**
130			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5- {[3-méthyl-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl] amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2- carboxamide	397	99**
131			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5- {[3-benzyl-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl] amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2- carboxamide	473	99***
132			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5- {[thiophène-2-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2- carboxamide.	399	94**

61

<u>133</u>			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5- {[thiophène-3-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2- carboxamide.	399	98**
<u>134</u>			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5- {[quinoléin-3-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2- carboxamide.	444	99**
<u>135</u>			<i>N</i> -(Thiophène-2-ylméthyl)-5- {[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> - imidazol-4- ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	484	94**
<u>136</u>	NHnBu		<i>N</i> -Butyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	444	99**

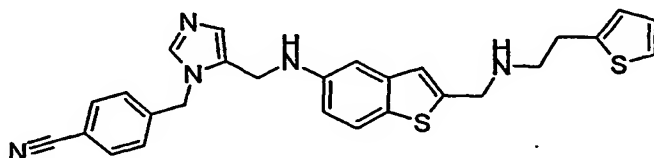
* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

** Le composé a été purifié par chromatographie éclair sur silice.

5 *** Le composé a été purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes.

Exemple 137

10 Le 4-[5-({2-[(2-thiophène-2-yléthylamino)méthyl]benzo[*b*]thiophène-5-ylamino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile. (137)



15 Le composé 127A (200 mg; 0.66 mmol) est dissous dans du THF anhydre (8 ml) sous atmosphère d'azote et traité avec de l'hydruure de lithium et d'aluminium (LAH; 1.3 ml; 1.3 mmol). La réaction est chauffée à 66°C. Au bout de 18 heures du LAH (0.65 ml) et du THF sont ajoutés. Après 24 heures supplémentaires d'agitation la réaction est toujours incomplète. Elle est refroidie à température ambiante, et neutralisée par ajout

successif d'eau (100µl) de soude à 10% (100µl) et d'eau (300µl). Le solide est filtré, et rincé abondamment avec du dichlorométhane. Le filtrat est concentré, et le résidu solide est traité à nouveau avec du LAH en utilisant la même procédure, de façon à compléter la réaction. Le solide final est ensuite dissous dans du DCE (7 ml) en présence du dérivé 27A (146 mg; 0.69 mmol) et d'acide acétique (170 µl; 3.3 mmol), à température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant quelques minutes, puis du triacétoxyborohydrure de sodium (153 mg; 0.72 mmol) est ajouté. Après 24 heures d'agitation, de l'acétate d'éthyle est rajouté (30 ml) et la réaction est lavée avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (30 ml), puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes, pour donner le produit désiré (95 mg).

HPLC (C18, λ 220 nM, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 89%.

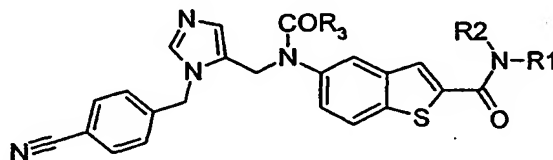
Spectre de masse (ESI) : m/z 484 (MH⁺).

Une fraction de produit est désalifiée pour le spectre RMN.

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 2.78 (t, 2H); 2.94 (t, 2H); 3.94 (s, 2H); 4.08 (d, 2H); 5.38 (s, 2H); 5.86 (t, 1H, NH); 6.62 (dd, 1H); 6.74 (se, 1H); 6.8-7.05 (m, 4H); 7.2-7.35 (m, 3H); 7.48 (d, 1H); 7.75-7.9 (m, 3H).

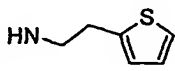
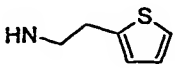
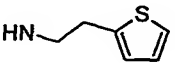
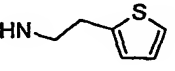
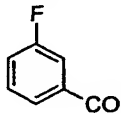
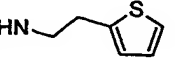
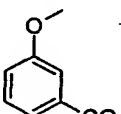
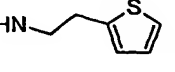
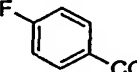
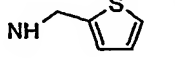
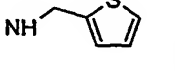
Exemples 138 à 155

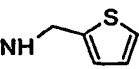
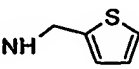
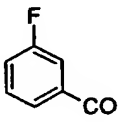
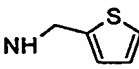
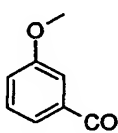
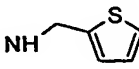
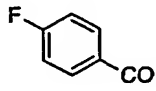
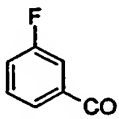
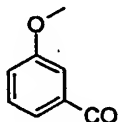
Les composés 138 à 155 sont préparés à partir des dérivés 127, 135 ou 136, et des chlorures d'acides commerciaux, selon les conditions décrites pour la préparation de 91, en respectant les proportions des divers réactifs.

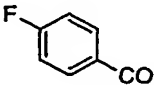


Ex.	NR ₁ R ₂	R ₃ CO	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
-----	--------------------------------	-------------------	------------------	--------------------------	--------------

63

138		NPrCO	<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{butyryl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	568	99
139		NPentylCO	<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{hexanoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	596	99
140		PhCO	<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	602	98
141			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{(3-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	620	91
142			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{(3-méthoxybenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	632	92
143			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{(4-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	620	95
144		NPrCO	<i>N</i> -(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{butyryl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	554	95
145		NPentylCO	<i>N</i> -(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{hexanoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	582	99

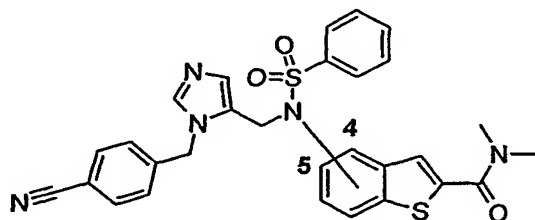
<u>146</u>		PhCO	<i>N</i> -(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	588	92
<u>147</u>			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{(3-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	606	91
<u>148</u>			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{(3-méthoxybenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	618	90
<u>149</u>			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{(4-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	606	96
<u>150</u>	NH <i>n</i> Bu	NPrCO	<i>N</i> -Butyl-5-{butyryl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	514	99
<u>151</u>	NH <i>n</i> Bu	NPentylCO	<i>N</i> -Butyl-5-{hexanoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	542	99
<u>152</u>	NH <i>n</i> Bu	PhCO	<i>N</i> -Butyl-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	548	96
<u>153</u>	NH <i>n</i> Bu		<i>N</i> -Butyl-5-{(3-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	566	97
<u>154</u>	NH <i>n</i> Bu		<i>N</i> -Butyl-5-{(3-méthoxybenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	578	96

65					
			ne-2-carboxamide		
155	NHnBu		<i>N</i> -Butyl-5-{(4-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	566	97

* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nM; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

Exemples 156 et 157

- 5 Les composés **156** et **157** sont préparés à partir des dérivés **38** ou **39**, selon les conditions décrites pour la préparation de **40**, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits ont été purifiés par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C-18 (Waters; 25x100mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1%TFA) à 100% d'acétonitrile (0.1%TFA) en 15 minutes.

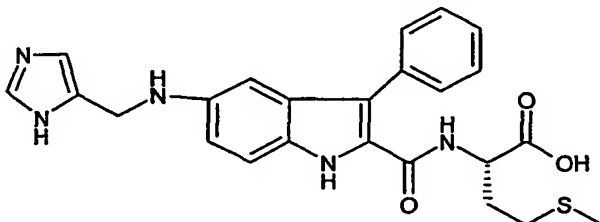


Ex.	Position Substituent	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
156	4	<i>N,N</i> -Diméthyl-4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	556	99
157	5	<i>N,N</i> -Diméthyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	556	96

- 10 * Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nM; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

Exemple 158

L'acide (2S) 2-((5-[(3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-3-phényl-1*H*-indole-2-carbonyl)-amino)-4-(méthylsulfanyl)butyrique



Exemple 158A - (2S) 4-méthylsulfanyl-2-[(5-nitro-3-phényl-1*H*-indole-2-carbonyl)-amino]-butyrate de méthyle

L'acide 5-nitro-3-phényl-1*H*-indol-2-carboxylique (1.5 g ; 5.31 mmol) en solution dans le dichlorométhane (48 ml) est traité par l'HOBT (953 mg; 5.84 mmol) et l'EDC (1.02 g ; 5.84 mmol) puis le mélange est agité 1 heure à température ambiante. Une solution de chlorhydrate de H-Met-OMe (1.17 g ; 5.84 mmol) et de DIEA (1.85 ml; 10.62 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml) est alors canulée sur la première solution. Le mélange est agité 18 heures à température ambiante puis dilué avec du dichlorométhane et lavé successivement avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 85/14/1), pour donner le produit désiré (1.86 g, 82 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1.92 (m, 2H) ; 2.00 (s, 3H) ; 2.33 (m, 2H) ; 3.65 (s, 3H) ; 4.54 (m, 1H) ; 7.45 (t, 1H, 7.0Hz) ; 7.55 (m, 4H) ; 7.65 (d, 1H, 9.0Hz) ; 8.14 (dd, 1H, 1.7 et 9.0Hz) ; 8.18 (d, 1H, 7.4Hz) ; 8.40 (d, 1H, 1.6Hz) ; 12.56 (s, 1H).

Exemple 158B - (2S) 4-méthylsulfanyl-2-[(5-amino-3-phényl-1*H*-indole-2-carbonyl)-amino]-butyrate de méthyle.

Le composé **158A** (1.67 g ; 3.54 mmol) en solution dans un mélange d'éthanol (50 ml) et de méthanol (20 ml) en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon (10%) est hydrogéné à l'aide d'un ballon d'hydrogène pendant 7 heures. Le milieu est filtré et le filtrat évaporé à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie éclair (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH: 95/4.5/0.5), pour donner le produit désiré (999 mg, 71 %).

67

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1.91 (m, 2H) ; 2.00 (s, 3H) ; 2.33 (m, 2H) ; 3.63 (s, 3H) ; 4.48 (m, 1H) ; 4.64 (large s, 2H) ; 6.62 (s, 1H) ; 6.66 (d, 1H, 8.7Hz) ; 7.17 (d, 1H, 8.7Hz) ; 7.35 (m, 1H) ; 7.44 (d, 4H, 7.4Hz) ; 7.53 (d, 1H, 7.4Hz) ; 11.29 (s, 1H).

Exemple 158C - (2S) 4-Méthylsulfanyl-2-({3-phényl-5-[(1-trityl-1H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-1H-indole-2-carbonyl}-amino)-butyrate de méthyle.

Un mélange comprenant le composé **158B** (350 mg ; 0.88 mmol) et le 1-trityl-1H-imidazole-4-carboxaldehyde (352 mg ; 1.00 mmol) en solution dans du 1,2-dichloroéthane (DCE) (4.5 ml) en présence d'acide acétique (0.3 ml) est agité 5 minute à température ambiante, puis le triacétoxyborohydrure de sodium (233 mg; 1.10 mmol) est ajouté. Le mélange est agité une nuit à température ambiante puis il est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé successivement avec une solution saturée de NaHCO₃, de l'eau et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Gradient CH₂Cl₂/Acétone: 4-1 puis 2-1), pour donner le produit désiré (304 mg, 48%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1.88 (m, 2H) ; 2.00 (s, 3H) ; 2.33 (m, 2H) ; 3.63 (s, 3H) ; 4.03 (d, 2H, 5.2Hz) ; 4.50 (m, 1H) ; 5.45 (t, 1H, 5.6Hz) ; 6.55 (s, 1H) ; 6.70 (s, 1H) ; 6.76 (d, 1H, 8.7Hz) ; 7.01 (m, 6H) ; 7.21 (d, 1H, 8.7Hz) ; 7.25 (s, 1H) ; 7.31-7.41 (m, 13H) ; 7.55 (d, 1H, 7.4Hz) ; 7.73 (d, 3H, 9.4Hz) ; 11.35 (s, 1H).

Exemple 158 - Acide (2S) 2-({5-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-3-phényl-1H-indole-2-carbonyl}-amino)-4-(méthylsulfanyl)butyrique.

Le composé **158C** (200 mg ; 0.298 mmol) en solution dans le THF (3.5 ml) est traité par une solution aqueuse (1M) de LiOH (0.6 ml ; 0.596 mmol). Après une nuit d'agitation à température ambiante le milieu est acidifié par une solution aqueuse 1M d'HCl puis évaporé à sec et coévaporé au toluène. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Gradient CH₂Cl₂/MeOH: 5-1), pour donner l'acide carboxylique pur (190 mg, 97%). Cet intermédiaire (140 mg ; 0.198 mmol) est repris dans le dichlorométhane et traité par le TFA (0.412 ml ; 5.34 mmol) pendant 1h15 puis par l'hydru de triéthylsilane (63µl ; 0.382 mmol) pendant 30 mn. Le milieu est évaporé à sec et le brut réactionnel est purifié par HPLC préparative (C18, Gradient eau/CH₃CN 100:0 à 50:50 en 25 mn), pour donner le composé attendu (16 mg ; 14%).

68

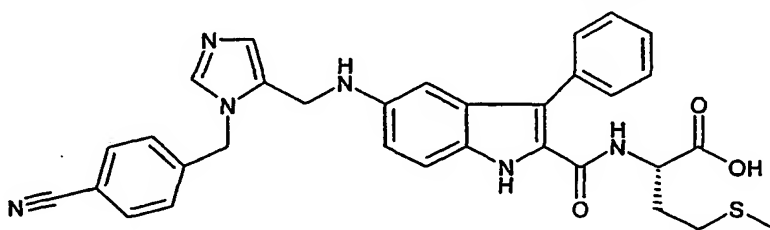
RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1.95 (m, 2H) ; 2.00 (s, 3H) ; 2.30 (m, 2H) ; 4.28 (s, 2H) ; 4.42 (m, 1H) ; 6.61 (s, 1H) ; 6.81 (d, 1H, 8.8Hz) ; 7.29 (d, 1H, 8.8Hz) ; 7.33-7.46 (m, 6H) ; 7.50 (s, 1H) ; 8.98 (s, 1H) ; 11.45 (s, 1H) ; 14.10 (large s, 1H).

Spectre de masse (ESI) : m/z 464 (M+2H $^+$).

5

Exemple 159

Acide (2S) 2-[(5-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-3-phényl-1H-indole-2-carbonyl)-amino]-4-(méthylsulfanyl)butyrique



10

Exemple 159A - 4-méthylsulfanyl-2-[(5-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-3-phényl-1H-indole-2-carbonyl)-amino]-butyrate de méthyle.

Un mélange comprenant le composé 158B (300 mg ; 0.75 mmol) et le composé 27A (159 mg ; 0.75 mmol) en solution dans du 1,2-dichloroéthane (DCE) (3.5 ml) en présence d'acide acétique (1.3 ml) est agité 1 minute à température ambiante, puis le triacétoxyborohydrure de sodium (175 mg ; 0.82 mmol) est ajouté. Le mélange est agité une nuit à température ambiante puis il est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé successivement avec une solution saturée de NaHCO_3 , de l'eau et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Gradient CH_2Cl_2 /Acétone: 2-1 puis 1-1), pour donner le produit désiré (321 mg, 72%).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 1.88 (m, 2H) ; 2.00 (s, 3H) ; 2.33 (m, 2H) ; 3.63 (s, 3H) ; 3.98 (d, 2H, 5.2Hz) ; 4.50 (m, 1H) ; 5.36 (s, 2H) ; 5.51 (t, 1H, 5.2Hz) ; 6.53 (s, 1H) ; 6.67 (d, 1H, 8.9Hz) ; 6.85 (s, 1H) ; 7.21 (t, 3H, 8.3Hz) ; 7.35 (m, 1H) ; 7.45 (m, 4H, 7.4Hz) ; 7.59 (d, 1H, 7.4Hz) ; 7.73 (d, 3H, 9.4Hz) ; 11.37 (s, 1H).

Exemple 159 - Acide (2S) 2-[(5-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-3-phényl-1H-indole-2-carbonyl)-amino]-4-(méthylsulfanyl)butyrique

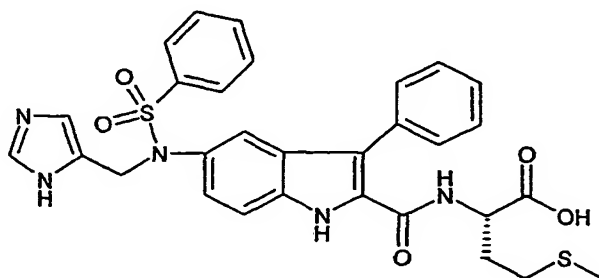
Le composé **159A** (120 mg ; 0.20 mmol) en solution dans le THF (2 ml) est traité par une solution aqueuse (1M) de LiOH (0.4 ml ; 0.4 mmol). Après une nuit d'agitation à température ambiante le milieu est acidifié par une solution aqueuse 1M d'HCl puis évaporé à sec et coévaporé au toluène. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Gradient CH₂Cl₂/MeOH: 10-1), pour donner le produit pur (104 mg, 89%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1.94 (m, 2H) ; 2.01 (s, 3H) ; 2.36 (m, 2H) ; 4.02 (s, 2H) ; 4.43 (m, 1H) ; 5.44 (s, 2H) ; 6.50 (s, 1H) ; 6.68 (d, 1H, 7.5Hz) ; 7.04 (s, 1H) ; 7.21 (d, 1H, 8.6Hz) ; 7.29 (d, 1H, 8.0Hz) ; 7.36 (d, 1H, 6.9Hz) ; 7.43-7.48 (m, 2H) ; 7.75 (d, 1H, 7.8Hz) ; 8.15 (s, 1H) ; 11.47 (s, 1H).

Spectre de masse (ESI) : m/z 668 (M-H⁺).

Exemple 160

Acide (2S) 2-((5-[benzenesulfonyl-(3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-3-phényl-1*H*-indole-2-carbonyl)-amino)-4-(méthylsulfanyl)butyrique



Exemple 160A - (2S) 2-((5-[Benzenesulfonyl-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-3-phényl-1*H*-indole-2-carbonyl)-amino)-4-(méthylsulfanyl)-butyrate de méthyle

Le composé **158C** (150 mg ; 0.21 mmol) en solution dans la pyridine (2.5 ml) est traité, à température ambiante, par le chlorure de benzène sulfonyle (53 µl ; 0.42 mmol). Après une nuit d'agitation à température ambiante le milieu est évaporé à sec. Le résidu est repris au dichlorométhane et lavé successivement avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Gradient CH₂Cl₂-acétone: 4/1), pour donner le produit désiré (137 mg, 77%).

70

Exemple 160B - Acide (2S) 2-({5-[Benzenesulfonyl-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-3-phényl-1*H*-indole-2-carbonyl}-amino)-4-méthylsulfanyl-butérique

Le composé **160A** (137 mg ; 0.16 mmol) en solution dans le THF (2 ml) est traité par une solution 1M de LiOH dans l'eau (320 µl ; 0.32 mmol) à température ambiante pendant une nuit. La solution est reprise au dichlorométhane et lavée successivement avec de l'eau et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Gradient CH₂Cl₂-MeOH: 5/2), pour donner le produit désiré (127 mg, 94%).

Exemple 160 - Acide (2S) 2-{{5-[benzenesulfonyl-(3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-3-phényl-1*H*-indole-2-carbonyl}-amino)-4-(méthylsulfanyl)butérique

Le composé **160B** (127 mg ; 0.15 mmol) en solution dans le dichlorométhane (3 ml) est traité par du TFA (354 µl ; 4.05 mmol) à température ambiante pendant 1h15, puis Et₃SiH (54 µl ; 0.30 mmol) est additionné et le milieu est agité 30 mn supplémentaires. Le mélange est évaporé à sec puis trituré avec de l'éther pour conduire à un précipité qui est isolé par filtration. Ce solide est purifié par HPLC préparative (C18, gradient 100% eau (+0.1% TFA) à 100% CH₃CN (+0.1% TFA) en 25 mn) pour conduire au produit désiré après lyophilisation (27 mg, 30%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 1.82 (m, 1H) ; 1.93 (m, 1H) ; 2.00 (s, 3H) ; 2.33 (m, 2H) ; 4.42 (m, 1H) ; 4.82 (d, 1H, 14.8Hz) ; 4.91 (d, 1H, 14.8Hz) ; 6.87 (dd, 1H, 8.7 et 1.7Hz) ; 6.91 (s, 1H) ; 7.25 (d, 2H, 7.1Hz) ; 7.32-7.42 (m, 6H) ; 7.66 (d, 4H, 4.2Hz) ; 7.71 (d, 1H, 7.7Hz) ; 7.83 (m, 1H) ; 8.89 (s, 1H) ; 11.82 (s, 1H) ; 14.30 (large s, 1H).

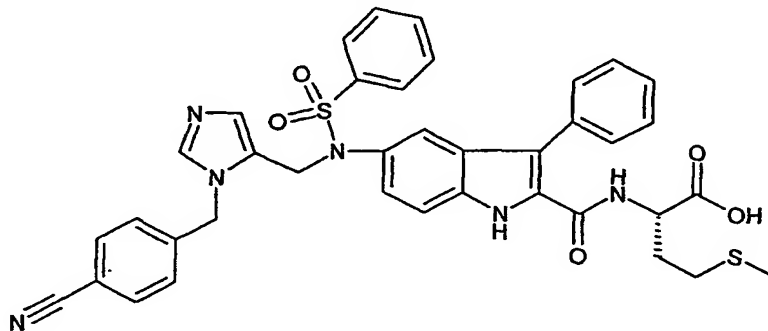
25

30

71

Exemple 161

Acide (2S) 2-[(5-{benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-3-phényl-1H-indole-2-carbonyl)-amino]-4-(méthylsulfanyl)butyrique



5

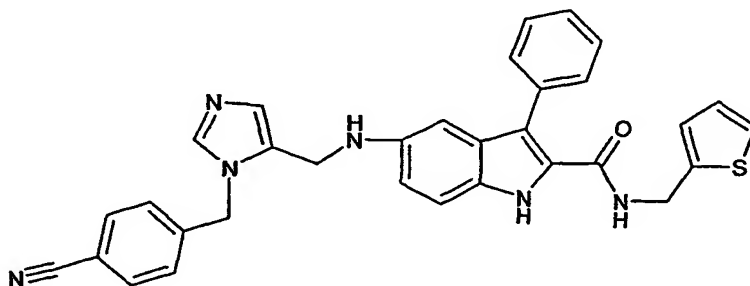
Le composé **161** est préparé à partir du composé **159A** (200 mg ; 0.34 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple **160B** à partir de **158C**. Le composé pur est isolé sous la forme d'une mousse blanche (88 mg, 44%).

Spectre de masse (ESI) : m/z 719 (M+H+).

10

Exemple 162

N-(thiophène-2-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-3-phényl-1H-indole-2-carboxamide



15

Exemple 162A - 5-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-3-phényl-1H-indole-2-carboxylate de méthyle.

Un mélange comprenant le 5-amino-3-phényl-1H-indol-2-carboxylate de méthyle (1.4 g ; 5.26 mmol) et le composé **27A** (1.11 g ; 5.26 mmol) en solution dans du 1,2-dichloroéthane (DCE) (24 ml) en présence d'acide acétique (1.7 ml) est agité 1 minute à température ambiante, puis le triacétoxyborohydrure de sodium (1.23 g ; 5.78 mmol) est

20

ajouté. Le mélange est agité une nuit à température ambiante puis il est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé successivement avec une solution saturée de NaHCO_3 , de l'eau et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair (Gradient CH_2Cl_2 /Acétone: 1-1 puis 1-2 puis CH_2Cl_2 /MeOH 9/1), pour donner le produit désiré (1.22 g, 50%).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 3.71 (s, 3H) ; 3.97 (d, 2H, 5.2Hz) ; 5.35 (s, 2H) ; 5.61 (t, 1H, 5.2Hz) ; 6.49 (s, 1H) ; 6.73 (d, 1H, 8.8Hz) ; 6.84 (s, 1H) ; 7.21 (m, 3H) ; 7.35 (m, 1H) ; 7.42 (m, 4H) ; 7.72 (m, 3H) ; 11.58 (s, 1H).

Spectre de masse (ESI) : m/z 462 (M+H+).

Exemple 162B - Acide 5-[[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino]-3-phényl-1H-indole-2-carboxylique.

Le composé **162A** (500 mg ; 1.08 mmol) en solution dans le THF (4.3 ml) est traité par une solution aqueuse (1M) de LiOH (4.3 ml ; 4.3 mmol). Après 32h d'agitation à température ambiante le milieu est acidifié par addition de résine Dowex 50W pendant 2h puis filtré, lavé avec du THF et de l'eau et enfin évaporé à sec. Le produit **162A** obtenu (364 mg ; 75%) est utilisé ainsi pour l'étape suivante.

Spectre de masse (ESI) : m/z 448 (M+H+).

Exemple 162 - N-(thiophène-2-ylméthyl)-5-[[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino]-3-phényl-1H-indole-2-carboxamide

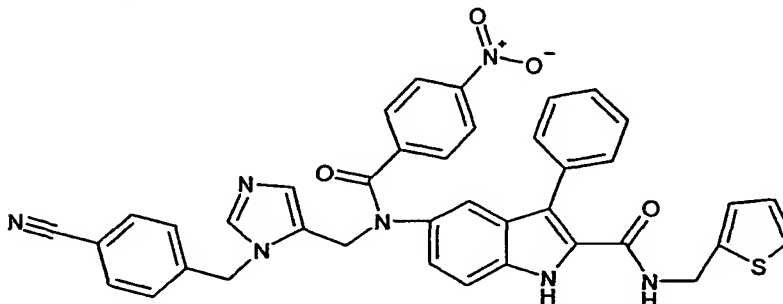
L'acide **162B** (50 mg ; 0.11 mmol) dans le DMF (0.5 ml) est traité par la résine PS-carbodiimide (94 mg ; 1.05 mmol/g ; 0.11 mmol) et par une solution de HOBt (11.5 mg ; 0.085 mmol) dans le DMF (3 ml) pendant 30 mn puis la thiophène-2-ylméthylamine (8.4 mg ; 0.0744 mmol) en solution dans le DMF (1ml) est additionnée et le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h. Le milieu est dilué au CH_2Cl_2 (3ml) puis traité par de la résine MP-carbonate (77.5 mg ; 3.2 mmol/g ; 0.24 mmol). Le milieu est agité à température ambiante pendant 16 h puis il est filtré et la résine est lavée par du CH_2Cl_2 et du DMF. Les solvants sont évaporés et le produit est lyophilisé pour conduire au produit attendu qui est purifié par HPLC semi-préparative (C18, gradient 100% eau (+0.1% TFA) à 100% CH_3CN (+0.1% TFA) en 20 mn) pour conduire au produit désiré après lyophilisation (15 mg, 17 %).

Spectre de masse (ESI) : m/z 543 (M+H+).

73

Exemple 163

***N*-(thiophèn-2-ylméthyl)-5-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-3-phényl-1*H*-indole-2-carboxamide**



5 Exemple 163A - Acide 5-[[3-(4-Cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-3-phényl-1*H*-indole-2-carboxylique

Le composé **162A** (500 mg ; 1.08 mmol) en solution dans le dichlorométhane (17ml) en présence de PS-DIEA (885mg ; 3.67 mmol/g ; 3.24 mmol) est traité par le chlorure de 4-nitro-benzoyle (260 mg ; 1.40 mmol) à température ambiante. Le milieu est agité pendant 1h30 puis l'excès de chlorure d'acide est piégé par addition de PS-trisamine (1.18 g ; 3.66 mmol/g ; 4.32 mmol) et agitation 5 h à température ambiante. Le milieu est filtré et la résine est lavée au dichlorométhane puis le filtrat est évaporé à sec. Le brut obtenu est purifié par chromatographie éclair (Gradient CH₂Cl₂/Acétone: 2-1) pour donner l'ester intermédiaire (646 mg). Cet intermédiaire est saponifié selon la procédure décrite pour la transformation de l'exemple **162A** en **162B** pour conduire à l'acide désiré (620 mg ; 95%).

Spectre de masse (ESI) : m/z 597 (M+H+).

Exemple 163 - *N*-(thiophèn-2-ylméthyl)-5-[[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(4-nitro-benzoyl)-amino]-3-phényl-1*H*-indole-2-carboxamide

20 Le composé **163** est obtenu à partir de l'acide **163A** (50 mg ; 0.083 mmol) et de la thiophèn-2-yl-méthylamine selon la procédure décrite pour la transformation de l'exemple **162B** en **162** (30 mg ; 45%).

Spectre de masse (ESI) : m/z 692 (M+H+).

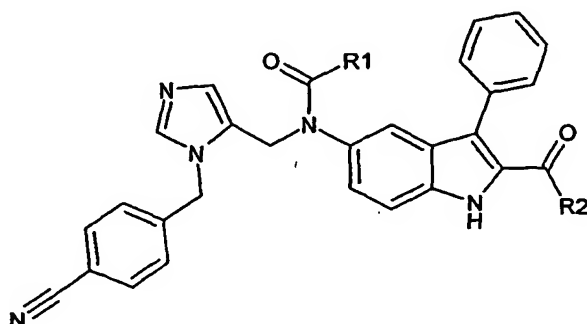
25

Exemples 164 à 169

Les composés **164** à **169** sont préparés selon les conditions décrites pour la préparation des exemples **162** et **163**, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits

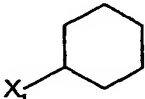
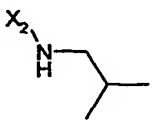
74

ont été purifié par chromatographie sur silice à l'aide d'un combiflash (Gradient CH₂Cl₂ à CH₂Cl₂/MeOH: 8-2 en 12 mn).



Ex.	R1	R2	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC [*]
<u>164</u>			N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-N-[3-phényl-2-(piperidine-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-benzamide	619	95
<u>165</u>			N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-N-[3-phényl-2-(thiomorpholine-4-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-benzamide	637	93
<u>166</u>			N-(isobutyl)-5-{Benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-3-phényl-1H-indole-2-carboxamide	607	97
<u>167</u>			Acide Cyclohexanecarboxylique [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-[3-phényl-2-(piperidine-1-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-amide	625	96
<u>168</u>			Acide Cyclohexanecarboxylique [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-[3-phényl-2-(thiomorpholine-4-carbonyl)-1H-indol-5-yl]-	643	95

75

			amide		
<u>169</u>			N-(isobutyl)-5-{{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-3-phényl-1H-indole-2-carboxamide	613	98

* Conditions HPLC [C18 symmetry, 4.6x50 mm, 5µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₂CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes].

Les dérivés de la présente invention sont des inhibiteurs de la prénylation des protéines et plus particulièrement de la farnésylation des protéines ras comme le montrent les études d'inhibition de la protéine farnésyl transférase et de la protéine géranylgéranyl transférase.

Exemples 170 à 186

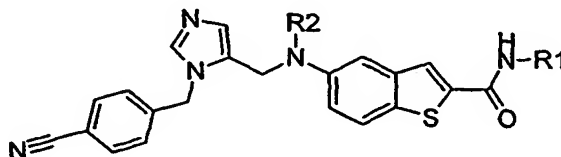
- 10 Les composés 170 à 180 sont préparés sous forme de sels de TFA à partir des dérivés 127, 135 ou 136, et des aldéhydes correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de 170, en respectant les proportions des divers réactifs.

Le composé 127 (50 mg; 0.11 mmol) est dissous dans du méthanol (1.5 ml) en présence de cyclohexanecarboxaldéhyde (0.68M/EtOH; 0.5 ml; 0.33 mmol) et d'acide acétique (0.9M/EtOH; 0.5 ml; 0.45 mmol). Le cyanoborohydrure supporté (Fluka; 2 mmol/g; 169 mg; 0.33 mmol) est ajouté et l'ensemble est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit 127. Le mélange réactionnel est filtré, et le polymère est rincé deux fois avec du méthanol. La solution est concentrée. Le résidu est purifié par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C₁₈ (Waters; 25 x 100 mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1 % TFA) à 100 % d'acétonitrile (0.1 % TFA) en 15 minutes, puis lyophilisé pour donner le produit 170 sous forme de sel de TFA.

Les composés 181 à 185 sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir du dérivé 127, et des aldéhydes correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de 159A, en présence d'un large excès d'aldéhyde. Ils sont ensuite purifiés par HPLC

76

préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C₁₈ (Waters; 25 x 100 mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100 % d'eau (0.1 % HCl) à 100 % d'acétonitrile (0.1 % HCl) en 15 minutes, puis lyophilisés pour donner les sels d'HCl correspondants.



5

Ex.	R1	R2	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
170			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yl-éthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclohexylméthylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	594	95
171			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yl-éthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylsulfanylpropyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	586	97
172			<i>N</i> -(Thiophène-2-yl-méthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclohexylméthylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	580	99
173			<i>N</i> -(Thiophène-2-yl-méthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylsulfanylpropyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	572	96
174	X ₁ <i>n</i> Butyl		<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclohexylméthylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	540	99
175	X ₁ <i>n</i> Butyl		<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylsulfanylpropyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	532	96
176		X ₂ <i>n</i> Heptyl	<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yl-éthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]heptylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	596	97
177°		X ₂ <i>n</i> Heptyl	<i>N</i> -(Thiophène-2-yl-méthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]heptylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	582	99
178	X ₁ <i>n</i> Butyl	X ₂ <i>n</i> Heptyl	<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]heptylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	542	99

77

179°		X ₂ nButyl	N-(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]butylamino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	540	99
180	X ₁ nButyl	X ₂ nButyl	N-Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]butylamino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	500	99
181°			N-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]pyridin-3-ylméthylamino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	589	94
182			N-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]pyridin-2-ylméthylamino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	589	96
183			N-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]pyridin-4-ylméthylamino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	589	93
184			N-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]thiazol-2-ylméthylamino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	595	94
185			N-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(1-méthyl-1H-benzoimidazol-2-yl méthyl)amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	642	96

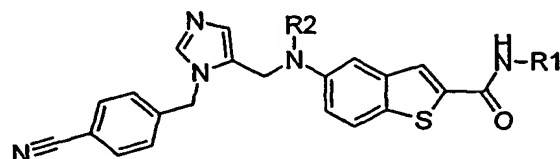
* Conditions HPLC [C₁₈ symmetry, 4.6 x 50 mm, 5 µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple 177: 9.30 (t, 1H); 9.16 (s, 1H); 7.90-7.86 (m, 3H); 7.73 (d, 1H); 7.50-7.40 (m, 4H); 7.10-7.0 (m, 2H); 6.97 (dd, 1H); 6.84 (dd, 1H); 5.60 (s, 2H); 4.63 (d, 2H); 4.45 (s, 2H); 3.19 (t, 2H); 1.38 (se, 2H); 1.3-1.2 (m, 8H); 0.84 (t, 3H). Exemple 179: 9.30 (t, 1H); 9.14 (s, 1H); 7.9-7.86 (m, 3H); 7.73 (d, 1H); 7.5-7.4 (m, 4H); 7.1-7.0 (m, 2H); 6.98 (dd, 1H); 6.83 (dd, 1H); 5.59 (s, 2H); 4.63 (d, 2H); 4.46 (s, 2H); 3.20 (t, 2H); 1.38 (quin, 2H); 1.21 (sex, 2H); 0.83 (t, 3H). Exemple 181: 9.33 (s, 1H); 8.93 (t, 1H); 8.80 (d, 1H); 8.76 (s, 1H); 8.33 (d, 1H); 7.96 (t, 1H); 7.89 (d, 2H); 7.83 (s, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.15-7.10 (m, 2H); 7.00-6.90 (m, 2H); 5.66 (s, 2H); 4.79 (s, 2H); 4.71 (s, 2H); 3.48 (q, 2H); 3.07 (t, 2H).

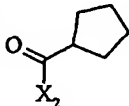
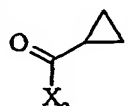
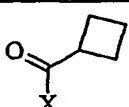
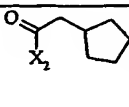
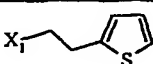
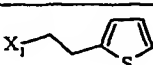
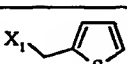
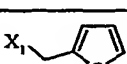
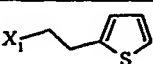
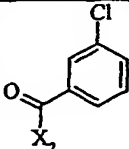
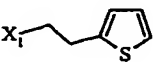
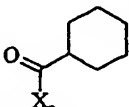
Exemples 186 à 222

15 Les composés 186 à 222 sont préparés à partir des dérivés 127, 135 ou 136, et des chlorures d'acides correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de 91, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 10 %). Les composés 186 à 198 et 205 à 222

ont été repris dans un mélange d'eau, d'acétonitrile et de TFA, puis lyophilisés pour être caractérisés sous forme de sels de TFA.



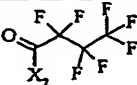
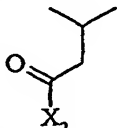
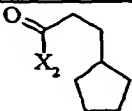
Ex.	R1	R2	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
186		X ₂ COEt	N-(Thiophèn-2-ylméthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}propionylamino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	540	98
187			N-(Thiophèn-2-ylméthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-(2-méthoxyacétyl)amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	556	99
188			N-(Thiophèn-2-ylméthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}cyclopentanecarbonylamino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	580	98
189			N-(Thiophèn-2-ylméthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}cyclopropanecarbonylamino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	552	98
190			N-(Thiophèn-2-ylméthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}cyclobutanecarbonylamino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	566	96
191			N-(Thiophèn-2-ylméthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-(2-cyclopentylacétyl)amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	594	96
192	X ₁ nButyl		N-Butyl-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	534	98
193	X ₁ nButyl	X ₂ COEt	N-Butyl-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}propionylamino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	500	99
194°	X ₁ nButyl		N-Butyl-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl}-(2-méthoxyacétyl)amino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	516	99

195	X_1n Butyl		<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclopentane carbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	540	99
196	X_1n Butyl		<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclopropane carbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	512	99
197	X_1n Butyl		<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclobutane carbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	526	99
198	X_1n Butyl		<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(2-cyclopentyl acétyl)amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	554	94
199		X_2CO_nBu	<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	582	98
200		X_2CO_nHexyl	<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]heptanoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	610	99
201°		X_2CO_nBu	<i>N</i> -(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	568	96
202°		X_2CO_nHexyl	<i>N</i> -(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]heptanoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	596	98
203	X_1n Butyl	X_2CO_nBu	<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	528	99
204	X_1n Butyl	X_2CO_nHexyl	<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]heptanoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	556	99
205			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{(3-chlorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	636	99
206			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclohexanecarbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	608	99

80

207			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	694	99
208			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	582	99
209			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-cyclopentylpropionyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	622	99
210		X ₂ CO <i>n</i> Undécyl	<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]dodécanylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	680	98
211			<i>N</i> -(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	622	99
212			<i>N</i> -(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclohexanecarbonylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	594	94
213			<i>N</i> -(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	680	97
214°			<i>N</i> -(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	568	98
215			<i>N</i> -(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-cyclopentylpropionyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	608	99
216		X ₂ CO <i>n</i> Undécyl	<i>N</i> -(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]dodécanylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	666	97
217	X ₁ <i>n</i> Butyl		<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	582	97
218	X ₁ <i>n</i> Butyl		<i>N</i> -Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclohexanecarbonylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	554	99

81

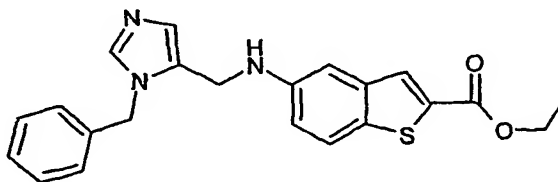
219	X ₁ nButyl		N-Butyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyl)amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	640	99
220	X ₁ nButyl		N-Butyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyl)amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	528	99
221	X ₁ nButyl		N-Butyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(3-cyclopentylpropionyl)amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	568	99
222	X ₁ nButyl	X ₂ CO nUndécyl	N-Butyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]dodécanoylamino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide	626	99

* Conditions HPLC [C₁₈ symmetry, 4.6 x 50 mm, 5 µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : Exemple 194: 9.22 (s, 1H); 8.77 (t, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.57 (s, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.27 (dd, 1H); 5.56 (s, 2H); 4.90 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 3.30-3.25 (m, H₂O + 2H); 3.17 (s, 3H); 1.52 (quin, 2H); 1.35 (sex, 2H); 0.91 (t, 3H). Exemple 201: 9.45 (t, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.80 (d, 2H); 7.75 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.21 (d, 2H); 7.09 (d, 1H); 7.05 (s, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.52 (s, 1H); 5.32 (s, 2H); 4.82 (s, 2H); 4.65 (d, 2H); 1.88 (t, 2H); 1.34 (quin, 2H); 1.07 (sex, 2H); 0.71 (t, 3H). Exemple 202: 9.45 (t, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.80 (d, 2H); 7.75 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.21 (d, 2H); 7.09 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.53 (s, 1H); 5.32 (s, 2H); 4.82 (s, 2H); 4.65 (d, 2H); 1.87 (t, 2H); 1.35-1.00 (m, 8H); 0.76 (t, 3H). Exemple 214: 9.48 (t, 1H); 9.18 (s, 1H); 8.1-8.0 (m, 2H); 7.86 (d, 2H); 7.79 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.45-7.40 (m, 3H); 7.23 (dd, 1H); 7.06 (d, 1H); 6.99 (dd, 1H); 5.56 (s, 2H); 4.93 (s, 2H); 4.66 (d, 2H); 1.97 (sep, 1H); 1.86 (d, 2H); 0.74 (d, 6H).

Exemple 223

5-[(3-Benzyl-3H-imidazol-4-ylméthyl)amino]benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle



Exemple 223A - Le 4-(5-formylimidazol-1-ylméthyl)benzène

L'anhydride trifluorométhanesulfonique (0.99 ml; 5.9 mmol) dissous dans du DCM (Dichlorométhane, 22 ml) est refroidi à -65°C sous argon. L'alcool benzylique (0.61 ml; 5.9 mmol) dissous dans 9 ml de DCM en présence de 2,6-di*tert*butylpyridine (1.34 ml;

5.9 mmol), est ajouté goutte à goutte en 10 minutes. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes à -70°C pour finaliser la formation du triflate. Dans un deuxième ballon, le 1-trityl-1*H*-imidazole-4-carboxaldéhyde (Daninos-Zeghal S. et al., Tetrahedron, 1997, 53(22), 7605-14) (2,0 g; 5.9 mmol) en solution dans le DCM (14 ml) sous atmosphère d'azote, est refroidi à -70°C. La solution de triflate est alors canulée sur cette deuxième préparation en 25 minutes. L'agitation à basse température est poursuivie pendant 2 heures, puis le bain froid est retiré. Une fois revenue à température ambiante, la réaction est neutralisée par ajout de 20 ml d'une solution aqueuse de tampon phosphate (1.16 g Na₂HPO₄, 7 H₂O; 0.7 g NaH₂PO₄; 20 ml H₂O). Les phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. L'huile résiduelle est ensuite purifiée par chromatographie éclair (100 % DCM puis 95/5 DCM/Acétone puis 95/5 DCM/MeOH), pour donner le produit désiré (615 mg, 56 %). RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 9.71 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.6-7.1 (m, 5H); 5.52 (s, 2H).

Exemple 223: Le composé **223** est préparé à partir du dérivé **10B** (1.5 g, 6,7 mmol) et de l'aldéhyde **223A**, selon les conditions décrites pour la préparation de **34**, en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 2.19 g (86 %). Une fraction de ce produit est reprise dans un mélange d'eau, d'acétonitrile et de TFA, puis lyophilisée pour être caractérisée.

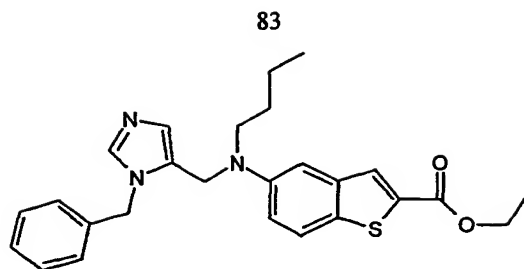
HPLC (C₁₈, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 392 (MH⁺).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 9.2 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.5-7.3 (m, 5H); 7.0-6.85 (m, 2H); 6.8-6.0 (brs, 1H, NH); 5.55 (s, 2H); 4.33 (q, 2H); 4.29 (s, 2H); 1.32 (t, 3H).

Exemple 224

5-[(3-Benzyl-3*H*-imidazol-4-ylméthyl)butylamino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle



Le composé **224** est préparé à partir du dérivé **223** (2.65 g, 6.7 mmol) et du *n*-butyraldéhyde, selon les conditions décrites pour la préparation de **34**, en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 1.23 g (41 %). Une fraction de ce produit est reprise dans un mélange d'eau, d'acétonitrile et de TFA, puis lyophilisée pour être caractérisée.

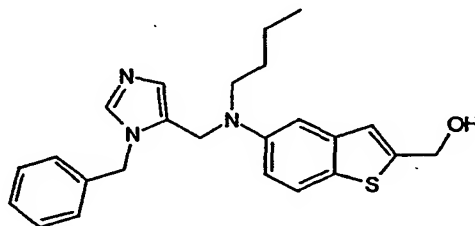
HPLC (C₁₈, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 96%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 448 (MH⁺).

10 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 9.21 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.55-7.4 (m, 4H); 7.35-7.3 (m, 2H); 7.05 (se, 1H); 6.91 (dd, 1H); 5.52 (s, 2H); 4.58 (s, 2H); 4.34 (q, 2H); 3.28 (t, 2H); 1.43 (quin, 2H); 1.32 (t, 3H); 1.22 (sex, 2H); 0.85 (t, 3H).

Exemple 225

15 {5-[(3-Benzyl-3*H*-imidazol-4-yl)méthyl]butylamino}benzo[*b*]thiophèn-2-yl}méthanol



Le composé **224** (842 mg; 1.88 mmol) est dissous sous atmosphère d'azote dans du THF anhydre (25 ml). Une solution de LiAlH₄ (1M dans THF; 3.76 ml; 3.76 mmol) est ajoutée goutte à goutte à température ambiante. Après 1,5 heures d'agitation, la réaction est neutralisée par ajouts successifs d'eau (143 µl), de soude (15 % dans l'eau; 143 µl) et d'eau (429 µl). Un précipité se forme. Il est filtré et rincé au DCM. Le filtrat est concentré pour donner le produit désiré (682 mg; 89 %). Une fraction de ce produit est reprise dans un mélange d'eau, d'acétonitrile et de TFA, puis lyophilisée pour être caractérisée.

84

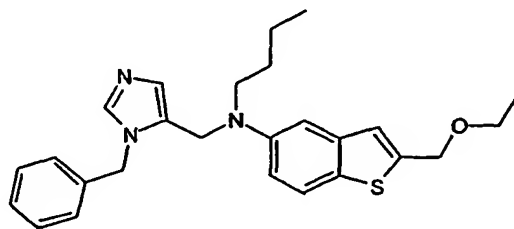
HPLC (C₁₈, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₂CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 98 %.

Spectre de masse (ESI) : m/z 406 (MH⁺).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.73 (s, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.45-7.3 (m, 3H); 7.09 (d, 2H);
5 7.00 (s, 1H); 6.90 (d, 1H); 6.71 (dd, 1H); 6.66 (s, 1H); 5.54 (t, 1H, OH); 5.21 (s, 2H);
4.66 (d, 2H); 4.27 (s, 2H); 3.16 (t, 2H); 1.45-1.3 (m, 2H); 1.3-1.15 (m, 2H); 0.81 (t, 3H).

Exemple 226

N-(3-Benzyl-3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-*N*-butyl-(2-éthoxyméthylbenzo[*b*]thiophèn-5-yl)amine



Le composé 225 (100 mg; 0.25 mmol) est dissous sous atmosphère d'azote dans du DMF anhydre (2 ml) en présence de NaH (60 %; 28 mg; 0.49 mmol). La suspension est refroidie à 0°C puis le bromure d'éthane (27 µl; 0.37 mmol) est ajouté. Le bain froid est
15 retiré. Après 2,5 heures d'agitation, de l'acétate d'éthyle et de l'eau sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. L'huile résiduelle est purifiée par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C₁₈ (Waters; 25 x 100 mm; 6 µm) à l'aide d'un
20 gradient total de 100 % d'eau (0.1 % TFA) à 100 % d'acétonitrile (0.1 % TFA) en 15 minutes, pour donner le produit désiré sous forme de sel de TFA (111 mg, 82 %).

HPLC (C₁₈, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99%.

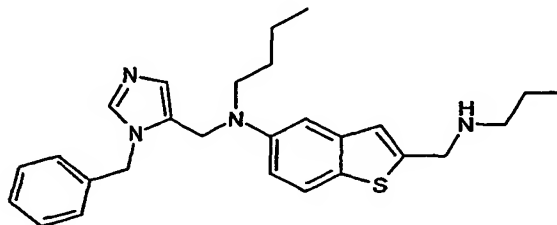
Spectre de masse (ESI) : m/z 434 (MH⁺).

25 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 9.21 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.5-7.35 (m, 4H); 7.32 (d, 2H);
7.08 (s, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.71 (dd, 1H); 5.51 (s, 2H); 4.58 (s, 2H); 4.44 (s, 2H); 3.49 (q, 2H); 3.24 (t, 2H); 1.41 (quin, 2H); 1.23 (sex, 2H); 1.14 (t, 3H); 0.84 (t, 3H).

85

Exemple 227

N-(3-Benzyl-3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-*N*-butyl-(2-propylaminométhylbenzo[*b*]thiophèn-5-yl)amine



5

Exemple 227A

-

{5-[(3-Benzyl-3*H*-imidazol-4-

ylméthyl)butylamino]benzo[*b*]thiophèn-2-yl)méthanal. Le composé 225 (799 mg; 1.97 mmol) est dissous dans du DMSO (10 ml) à température ambiante et sous atmosphère d'azote. La triéthylamine (1.1 ml; 7.88 mmol) et le complexe trioxyde de soufre-pyridine (783 mg; 4.92 mmol) sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures. De l'acétate d'éthyle (50 ml) est ajouté, et la réaction est lavée avec 80 ml d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. L'huile résiduelle étant un mélange de produit désiré avec le composé 225, elle est soumise une nouvelle fois à ce traitement oxydant, suivi du même lavage. La nouvelle huile résiduelle est purifiée par chromatographie éclair (100 % DCM puis 95/5 DCM/MeOH), pour donner le produit désiré (703 mg, 88 %).

HPLC (C_{18} , λ 220 nm, 100 % H_2O à 100 % CH_3CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99%.

Spectre de masse (ESI) : m/z 404 (MH^+).

RMN 1H , DMSO- d_6 (ppm) : 10.09 (s, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.5-7.4 (m, 4H); 7.32 (d, 2H); 7.11 (d, 1H); 6.96 (dd, 1H); 5.52 (s, 2H); 4.50 (s, 2H); 3.29 (t, 2H); 1.44 (quin, 2H); 1.24 (sex, 2H); 0.85 (t, 3H).

Exemple 227 - Le composé 227 est préparé à partir du dérivé 227A (120 mg, 0.3 mmol)

et de la *n*-propylamine, selon les conditions décrites pour la préparation de 34, en respectant les proportions des divers réactifs. L'huile résiduelle est purifiée par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C_{18} (Waters; 25 x 100 mm; 6 μm) à l'aide d'un gradient total de 100 % d'eau (0.1 % TFA) à 100 %

86

d'acétonitrile (0.1 % TFA) en 15 minutes, pour donner le produit désiré sous forme de sel de TFA (47 mg; 46 %).

HPLC (C₁₈, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99 %.

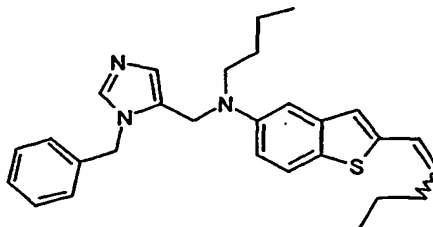
5 Spectre de masse (ESI) : m/z 447 (MH⁺).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 9.21 (s, 1H); 9.05 (brs, 1H, NH); 7.71 (d, 1H); 7.5-7.3 (m, 7H); 6.94 (d, 1H); 6.78 (dd, 1H); 5.51 (s, 2H); 4.52 (se, 4H); 3.26 (t, 2H); 2.89 (se, 2H); 1.63 (sex, 2H); 1.41 (quin, 2H); 1.23 (sex, 2H); 0.90 (t, 3H); 0.84 (t, 3H).

10

Exemple 228

N-(3-Benzyl-3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-*N*-butyl-(2-pent-1-énylbenzo[*b*]thiophèn-5-yl)amine



Exemple 228A - Iodure de butyltriphénylphosphonium. La triphénylphosphine

15 (4.35 g; 17 mmol) est dissoute dans du toluène (75 ml) sous atmosphère d'azote et en présence de 1-iodobutane (1.8 ml; 16 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé une nuit à 90°C, puis refroidi à 0°C. Le produit désiré précipite. Il est filtré et séché (2.55 g; 36 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.0-7.7 (m, 15H); 3.8-3.6 (m, 2H); 1.49 (se, 4H); 0.89 (t, 3H).

20

Exemple 228 - Le composé **228A** (1.1 g; 0.49 mmol) est dissous sous atmosphère d'azote dans du 1,4-dioxane (4 ml), puis le *tert*-butyloxyde de potassium (1M / THF; 2.5 ml; 2.5 mmol) est ajouté. Une coloration orangée vive apparaît immédiatement. Le composé **227A** (200 mg; 0.19 mmol), pré-dilué dans du dioxane (4 ml), est alors ajouté.

25 Le mélange réactionnel est agité pendant 20 minutes à température ambiante, puis neutralisé par ajout d'eau. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. L'huile résiduelle est purifiée par HPLC préparative à l'aide d'un gradient

87

total de 100 % d'eau (0.1 % TFA) à 100 % d'acétonitrile (0.1 % TFA) en 50 minutes, pour donner le produit désiré sous forme de sel de TFA (279 mg, 100 %).

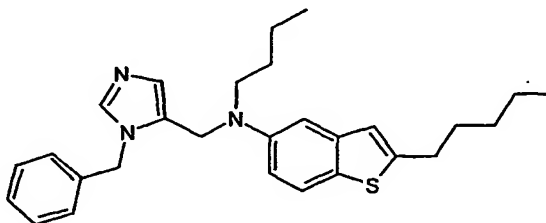
HPLC (C_{18} , λ 220 nm, 100 % H_2O à 100 % CH_3CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99 %.

5 Spectre de masse (ESI) : m/z 444 (MH⁺).

RMN 1H , DMSO- d_6 (ppm) : 9.22 (s, 1H); 7.63 (d, 0.7H); 7.55 (d, 0.3H); 7.5-7.3 (m, 6H); 7.09 (s, 0.7H); 6.99 (s, 0.3H); 6.86 (d, 0.7H); 6.81 (d, 0.3H); 6.75-6.65 (m, 2H); 6.06 (dt, 0.3H); 5.70 (dt, 0.7H); 5.51 (s, 2H); 4.45 (s, 1.4H); 4.43 (s, 0.6H); 3.3-3.15 (m, 2H); 2.42 (q, 1.4H); 2.17 (q, 0.6H); 1.6-1.35 (m, 4H); 1.3-1.2 (m, 2H); 0.95 (t, 2.1H);
10 0.89 (t, 0.9H); 0.82 (t, 3H). Mélange des isomères cis/trans (70/30).

Exemple 229

N-(3-Benzyl-3*H*-imidazol-4-ylméthyl)-*N*-butyl-(2-pentylbenzo[*b*]thiophèn-5-yl)amine



15

Le composé 228 (100 mg; 0.18 mmol), dissous dans du méthanol (50 ml) est hydrogéné (36 psi) à l'aide d'un hydrogénateur de Parr et de palladium sur charbon (10 %; 38 mg; 0.04 mmol), pendant 7 heures. Le milieu réactionnel est alors dégazé par bullage d'azote, filtré sur célite et concentré. L'huile résiduelle est purifiée par HPLC préparative
20 (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C_{18} (Waters; 25 x 100 mm; 6 μm) à l'aide d'un gradient total de 100 % d'eau (0.1 % TFA) à 100 % d'acétonitrile (0.1 % TFA) en 15 minutes, pour donner le produit désiré sous forme de sel de TFA (69 mg, 69 %).

HPLC (C_{18} , λ 220 nm, 100 % H_2O à 100 % CH_3CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99
25 %.

Spectre de masse (ESI) : m/z 446 (MH⁺).

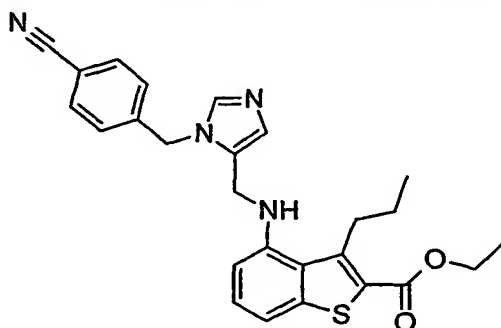
88

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 9.21 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.5-7.4 (m, 3H); 7.39 (s, 1H); 7.31 (d, 2H); 6.87 (s, 1H); 6.82 (d, 1H); 6.66 (dd, 1H); 5.51 (s, 2H); 4.42 (s, 2H); 3.23 (t, 2H); 2.81 (t, 2H); 1.65 (quin, 2H); 1.5-1.15 (m, 8H); 0.95-0.8 (m, 6H).

5

Exemple 230

4-{[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}-3-propylbenzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

10 **Exemple 230A - La 2'-fluoro-6'-benzylaminobutyrophénone**

La 2',6'-difluorobutyrophénone (10 g, 54 mmol) est dissoute avec dans le DMF (110 ml) sous atmosphère d'azote en présence de benzylamine (5.9 ml, 54 mmol) et de carbonate de potassium (11 g, 81 mmol). Le mélange est agité 18 heures à 140 °C. La réaction est

15 ensuite refroidie, neutralisée par ajout d'eau, et extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées pour donner le produit désiré (10.3 g, 68 %).

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 8.90 (t, 1H); 7.4-7.1 (m, 6H); 6.52 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H); 4.45 (d, 2H); 2.85 (t, 2H); 1.62 (sex, 2H); 0.91 (t, 3H).

Exemple 230B - Le 4-benzylamino-3-propylbenzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle. Le composé **230B** est préparé à partir du composé **230A** (11.4 g, 42 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **1B** en respectant la proportion des divers réactifs. Quantité obtenue: 11.1 g (74 %).

20 RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 7.43 (d, 2H); 7.35 (t, 2H); 7.27-7.16 (m, 3H); 6.47 (d, 1H); 5.85 (t, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.30 (q, 2H); 3.50 (t, 2H); 1.64 (sex, 2H); 1.31 (t, 3H); 0.89 (t, 3H).

25

Exemple 230C - Le 4-amino-3-propylbenzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

Le composé **230B** (3.73 g; 10 mmol), dissous dans un mélange d'éthanol et de THF (50/50; 50 ml) est hydrogéné (36 psi) à l'aide d'un hydrogénateur de Parr et d'hydroxyde de palladium sur charbon (20 %; 5.93 g; 8 mmol), pendant 1,5 heures. Le milieu réactionnel est alors dégazé par bullage d'azote, filtré sur célite et concentré. L'huile résiduelle est co-éaporée deux fois au toluène pour donner un solide jaune. Ce solide est purifié par chromatographie éclair (EDP/DCM 60/40 à 100 % de DCM), pour donner le produit désiré (1.98 g, 63 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.19 (t, 1H); 7.12 (d, 1H); 6.66 (d, 1H); 5.47 (s, 2H); 4.29 (q, 2H); 3.41 (t, 2H); 1.64 (sex, 2H); 1.31 (t, 3H); 0.96 (t, 3H).

- 10 **Exemple 230** - Le composé **230C** (754 mg; 3.2 mmol) est dissous dans du 1,2-DCE (28 ml) en présence du dérivé **27A** (809 mg; 3.8 mmol) et d'acide acétique (820 µl; 14 mmol), à température ambiante et sous atmosphère d'azote, pendant quelques minutes, puis le triacétoxyborohydrure de sodium (1.03 g; 4.9 mmol) est ajouté. Après 18 heures d'agitation, de l'acétate d'éthyle (50 ml) et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (100 ml) sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair pour donner l'imine intermédiaire (688 mg). Celle ci est dissoute dans du méthanol (5 ml) et du THF (18 ml) sous atmosphère d'azote et à température ambiante, puis le borohydrure de sodium (170 mg) est ajouté. Après 18 heures d'agitation, le mélange réactionnel est concentré, puis repris dans du DCM et filtré sur célite. Le filtrat est concentré, et le résidu est purifié par chromatographie éclair (Acétone/DCM 20/80, puis DCM/MeOH 90/10), pour donner le produit désiré (790 mg, 66 %). Une fraction de ce produit est reprise dans un mélange d'eau, d'acétonitrile et de TFA, puis lyophilisée pour être caractérisée.

HPLC (C₁₈, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 83 %.

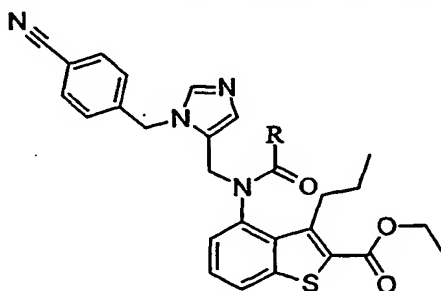
Spectre de masse (ESI) : m/z 459 (MH⁺).

- 30 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 9.23 (s, 1H); 7.76 (d, 2H); 7.68 (s, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.26 (t, 1H); 7.21 (d, 1H); 6.46 (d, 1H); 5.73 (s, 2H); 4.46 (s, 2H); 4.29 (q, 2H); 3.30 (t, 2H); 1.54 (sex, 2H); 1.31 (t, 3H); 0.84 (t, 3H).

Exemples 231 et 232

Les composés **231** et **232** sont préparés sous forme de sels de TFA à partir du dérivé **230** et des chlorures d'acides correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de **231**, en respectant les proportions des divers réactifs.

- 5 Le composé **230** (400 mg; 0.87 mmol) est dissous dans de la pyridine (23 ml) sous atmosphère d'azote, puis le chlorure de benzoyle (607 μ l; 5.2 mmol) est ajouté. La solution est agitée 5 heures à 60°C puis 18 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est co-évaporé deux fois au toluène (2 x 30 ml). Le résidu est repris dans de l'eau (80 ml) et extrait au dichlorométhane (6 x 100 ml). Les phases organiques sont
- 10 combinées, lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Ce brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie éclair pour donner le produit **231** (368 mg, 75 %).



Ex.	R	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
231°		4-{Benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]amino}-3-propylbenzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle	563	80
232°		4-[[3-(4-Cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(3-fluorobenzoyl)amino]-3-propylbenzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle	581	80

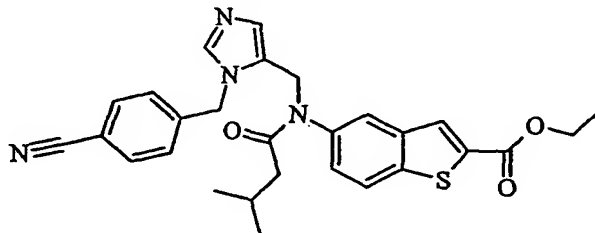
* Conditions HPLC [C₁₈ symmetry, 4.6 x 50 mm, 5 μ m; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

- ° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple **231**: 7.92 (d, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.46 (t, 1H); 7.35-7.25 (m, 1H); 7.20-7.00 (m, 6H); 6.83 (s, 1H); 6.77 (d, 1H); 5.54 (d, 1H); 5.42 (d, 1H); 5.22 (d, 1H); 4.34 (q, 2H); 4.20 (d, 1H); 3.30-3.10 (m, 2H); 1.55-1.35 (m, 2H); 1.33 (t, 3H); 0.89 (t, 3H). Exemple **232**: 7.95 (d, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.70 (d, 2H); 7.33 (t, 1H); 7.15-7.00 (m, 4H); 6.90-6.79 (m, 4H); 5.54 (d, 1H); 5.42 (d, 1H); 5.26 (d, 1H); 4.34 (q, 2H); 4.22 (d, 1H); 3.22 (td, 1H); 3.10 (td, 1H); 1.55-1.30 (m, 2H); 1.33 (t, 3H); 0.91 (t, 3H).

91

Exemple 233

5-[[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle



5

Le composé **34** (1.77 g, 4.25 mmol) est dissous dans du DCM (70 ml) sous atmosphère d'azote en présence de DIEA (2.12 ml, 12.2 mmol). Le chlorure d'isovaléryle (1.35 ml, 11 mmol) est ajouté goutte à goutte, et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures. Il est ensuite neutralisé par ajout d'eau. La phase aqueuse

est extraite deux fois avec du DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie éclair (DCM/Acétone 90/10 puis DCM/MeOH 95/5) pour donner le produit désiré (870 mg, 41 %).

10

HPLC (C_{18} , λ 220 nm, 100 % H_2O à 100 % CH_3CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 97 %.

15

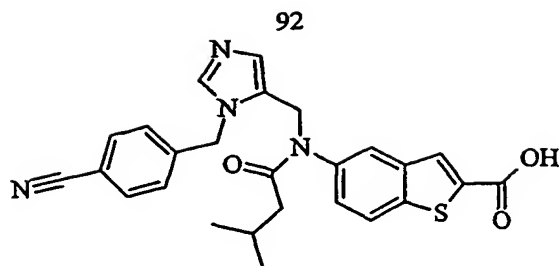
Spectre de masse (ESI) : m/z 501 (MH^+).

RMN 1H , $DMSO-d_6$ (ppm) : 8.12 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.8-7.7 (m, 3H); 7.63 (s, 1H); 7.25-7.1 (m, 3H); 6.56 (s, 1H); 5.31 (s, 2H); 4.83 (s, 2H); 4.36 (q, 2H); 2.0-1.8 (M, 1H); 1.78 (d, 2H); 1.40 (t, 3H); 0.72 (d, 6H).

20

Exemple 234

Acide 5-[[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxylique



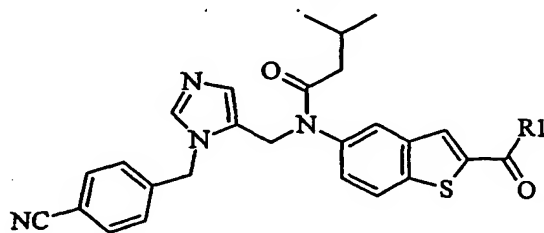
Le composé 234 est préparé à partir du dérivé 233 (870 mg, 1.73 mmol), selon les conditions décrites pour la préparation de 1D, en respectant les proportions des divers réactifs, mais en ne chauffant qu'à 40°C pendant 2 heures. Quantité obtenue: 668 mg (82 %).

HPLC (C₁₈, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 94 %.

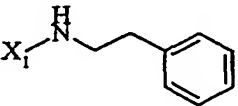
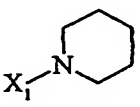
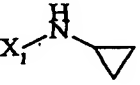
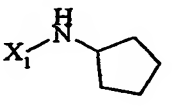
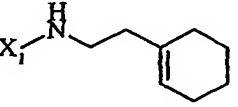
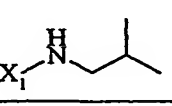
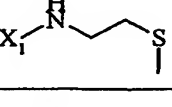
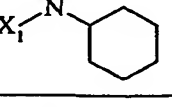
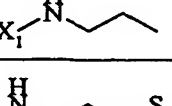
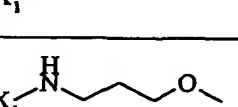
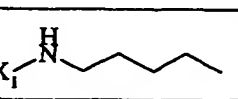
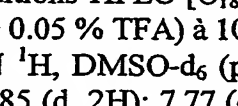
RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.02 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.78 (d, 2H); 7.77 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.19 (d, 2H); 7.15 (d, 1H); 5.32 (s, 2H); 4.83 (s, 2H); 2.0-1.9 (M, 1H); 1.78 (d, 2H); 0.72 (d, 6H).

Exemples 235 à 247

Les composés 235 à 247 sont préparés sous forme de sels de TFA à partir du dérivé 234 et des amines correspondantes, selon les conditions décrites pour la préparation de 40, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 10 %). Ils sont ensuite repris dans de l'eau, de l'acétonitrile et du TFA, puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
235		N-(Benzyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[b] thiophène-2-carboxamide	562	99

236		<i>N</i> -(Phenéthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>] thiophène-2-carboxamide	576	95
237		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(pipéridine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]-3-méthylbutyramide	540	91
238		<i>N</i> -(Cyclopropyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>] thiophène-2-carboxamide	512	99
239		<i>N</i> -(Cyclopentyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>] thiophène-2-carboxamide	540	95
240		<i>N</i> -(2-Cyclohex-1-énylethyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	580	96
241		<i>N</i> -Isobutyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	528	96
242		<i>N</i> -(2-Méthylsulfanyléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	546	93
243		<i>N</i> -Cyclohexyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	554	99
244°		<i>N</i> -Propyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	514	95
245		<i>N</i> -(3-Méthylsulfanylpropyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	560	98
246		<i>N</i> -(3-Méthoxypropyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	544	100
247		<i>N</i> -Pentyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	542	99

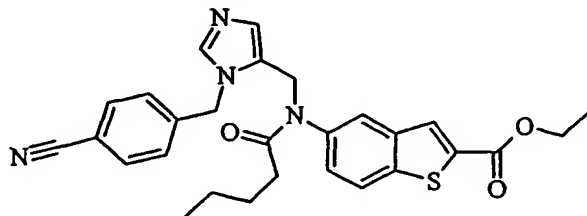
* Conditions HPLC [C₁₈ symmetry, 4.6 x 50 mm, 5µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple 244: 9.17 (s, 1H); 8.79 (t, 1H); 8.05-8.00 (m, 2H); 7.85 (d, 2H); 7.77 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.41 (d, 2H); 7.21 (dd, 1H); 5.56 (s, 2H); 4.93 (s, 2H); 3.24 (q, 2H); 1.96 (sep, 1H); 1.86 (d, 2H); 1.55 (sex, 2H); 0.91 (t, 3H); 0.74 (d, 6H).

94

Exemple 248

5-[[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle



5

Le composé **248** est préparé à partir du dérivé **34** (5.48 g, 13 mmol) et du chlorure de *n*-pentanoyle, selon les conditions décrites pour la préparation de **233**, en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 5.41 g (83 %).

HPLC (C₁₈, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 98 %.

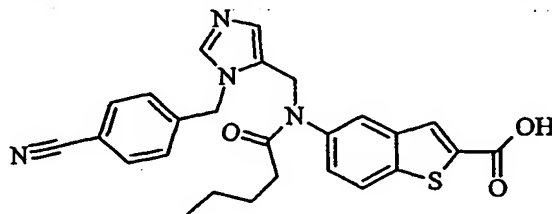
10

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.13 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.8-7.75 (m, 3H); 7.64 (s, 1H); 7.3-7.1 (m, 3H); 6.55 (s, 1H); 5.32 (s, 2H); 4.82 (s, 2H); 4.36 (q, 2H); 1.9-1.8 (M, 2H); 1.4-1.25 (m, 5H); 1.06 (sex, 2H); 0.70 (t, 3H).

15

Exemple 249

Acide 5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-pentanoylamino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxylique



20 Le composé **249** est préparé à partir du dérivé **248** (5.41 g, 11 mmol), selon les conditions décrites pour la préparation de **234**, en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 5.1 g (98 %).

HPLC (C₁₈, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 98 %.

25 Spectre de masse (ESI) : m/z 473 (MH⁺).

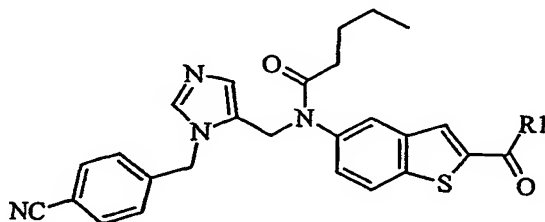
95

RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 7.91 (d, 1H); 7.80 (d, 2H); 7.75 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.52 (se, 1H); 7.21 (d, 2H); 7.04 (d, 1H); 6.54 (s, 1H); 5.32 (s, 2H); 4.82 (s, 2H); 1.87 (t, 2H); 1.34 (quin, 2H); 1.07 (sex, 2H); 0.71 (t, 3H).

5

Exemples 250 à 256

Les composés **250** à **256** sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir du dérivé **249** et des amines correspondantes, selon les conditions décrites pour la préparation de **40**, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits sont ensuite purifiés par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C_{18} (Waters; 25 x 100 mm; 6 μm) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1 % HCl) à 100 % d'acétonitrile (0.1 % HCl) en 15 minutes, puis lyophilisés pour donner les produits désirés sous forme de sels d'HCl.



Ex.	R	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
250		<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	563	99
251		<i>N</i> -(Pyridin-4-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	563	99
252°		<i>N</i> -(2-Pyridin-3-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	577	99
253		<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	577	99
254		<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	569	99

96

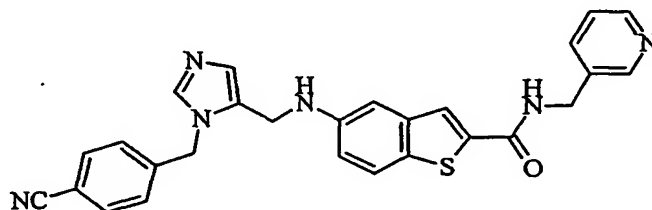
255		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]pentanamide	555	92
256		<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-éthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]pentanamide	569	94

* Conditions HPLC [C_{18} symmetry, 4.6 x 50 mm, 5 μ m; λ = 220 nm; Gradient 100 % H_2O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH_3CN (+ 0.05 % TFA) en 8 minutes]

° RMN 1H , DMSO- d_6 (ppm). Exemple **252**: 9.27 (s, 1H); 9.09 (t, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.74 (d, 1H); 8.39 (d, 1H); 8.07-8.00 (m, 2H); 7.90 (t, 1H); 7.85 (d, 2H); 7.78 (s, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.23 (d, 1H); 5.58 (s, 2H); 4.91 (s, 2H); 3.63 (t, 2H); 3.08 (t, 2H); 1.95 (t, 2H); 1.38 (quin, 2H); 1.09 (sex, 2H); 0.72 (t, 3H).

Exemple 257

N-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide



Exemple 257A – L'acide 5-nitrobenzo[*b*]thiophène-2-carboxylique

Le composé **257A** est préparé à partir du dérivé **10A** (6.48 g, 29 mmol), selon les conditions utilisées pour la préparation de **1D** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue (13.1 g, 99 %).

HPLC (C_{18} , λ 220 nm, 100 % H_2O à 100 % CH_3CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99 %.

Spectre de masse (ESI) : m/z 221 (M-H).

RMN 1H , DMSO- d_6 (ppm) : 13.88 (se, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.4-8.3 (m, 3H).

Exemple 257B – Le *N*-(pyridin-3-ylméthyl)-5-nitrobenzo[*b*]thiophène-2-

carboxamide. Le composé **257B** est préparé à partir du dérivé **257A** (6.48 g, 29 mmol) et de la 3-aminométhylpyridine selon les conditions utilisées pour la préparation de **89A** et en respectant les proportions des divers réactifs. En fin de réaction, le milieu est

concentré, puis repris dans du DCM et de l'eau. Le produit désiré précipite. Il est filtré et séché. Quantité obtenue: 7.7 g

Spectre de masse (ESI) : m/z 313 (MH^+).

RMN 1H , DMSO- d_6 (ppm) : 9.60 (t, 1H); 8.92 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.33 (d, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.25 (dd, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.39 (dd, 1H); 4.54 (d, 2H).

Exemple 257C – Le *N*-(pyridin-3-ylméthyl)-5-aminobenzo[*b*]thiophène-2-carboxamide. Le composé **257C** est préparé à partir du dérivé **257B** (7.9 g, 25 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **229** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 6.41 g (90 %)

Spectre de masse (ESI) : m/z 284 (MH^+).

RMN 1H , DMSO- d_6 (ppm) : 9.19 (t, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.47 (dd, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 6.98 (d, 1H); 6.81 (dd, 1H); 5.22 (se, 2H); 4.49 (d, 2H).

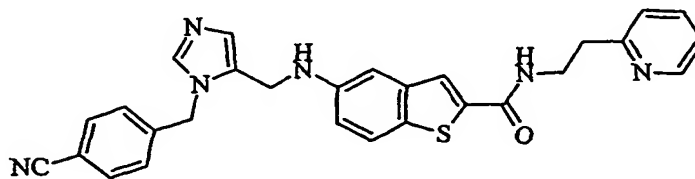
Exemple 257 – Le composé **257** est préparé à partir du dérivé **257C** (3.5 g, 12.3 mmol) et de l'aldéhyde **27A** selon les conditions utilisées pour la préparation de **230** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 5.2 g (72%)

Spectre de masse (ESI) : m/z 479 (MH^+).

RMN 1H , DMSO- d_6 (ppm) : 9.20 (t, 1H); 8.56 (d, 1H); 8.47 (dd, 1H); 7.9-7.7 (m, 5H); 7.62 (d, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.25 (d, 2H); 6.97 (s, 1H); 6.90 (d, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.06 (t, 1H); 5.39 (s, 2H); 4.49 (d, 2H); 4.12 (d, 2H).

Exemple 258

N-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide



Exemple 258A – Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-nitrobenzo[*b*]thiophène-2-carboxamide. Le composé **258A** est préparé à partir du dérivé **257A** (6.4 g, 29 mmol)

et de la 2-(2-aminoéthyl)pyridine selon les conditions utilisées pour la préparation de **89A** et en respectant les proportions des divers réactifs. En fin de réaction, le milieu est concentré, puis repris dans du DCM et de l'eau. Le produit désiré précipite. Il est filtré et séché.

5 Quantité obtenue: 8.7 g (68%)

Spectre de masse (ESI) : m/z 328 (MH⁺).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 9.10 (t, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.51 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.3-8.2 (m, 2H); 7.71 (dt, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.24 (dd, 1H); 3.66 (q, 2H); 3.04 (t, 2H).

Exemple 258B - Le N-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-aminobenzo[b]thiophène-2-carboxamide. Le composé **258B** est préparé à partir du dérivé **258A** (8.7 g, 26 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **229** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 7.52 g (95 %)

Spectre de masse (ESI) : m/z 298 (MH⁺).

15 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.69 (t, 1H); 8.51 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.71 (dt, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.23 (dd, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.80 (dd, 1H); 5.33 (se, 2H); 3.60 (q, 2H); 3.00 (t, 2H).

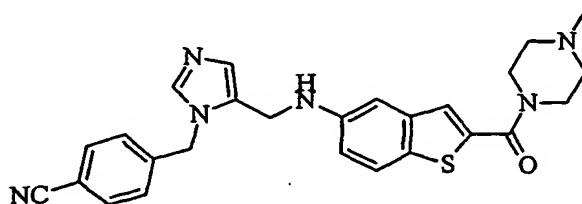
Exemple 258 - Le composé **258** est préparé à partir du dérivé **258B** (4.0 g, 13.4 mmol) et de l'aldéhyde **27A** selon les conditions utilisées pour la préparation de **230** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 5.38 g

20 Spectre de masse (ESI) : m/z 493 (MH⁺).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.70 (t, 1H); 8.52 (d, 1H); 7.9-7.65 (m, 5H); 7.60 (d, 1H); 7.35-7.15 (m, 4H); 6.97 (s, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.04 (t, 1H); 5.39 (s, 2H); 4.12 (d, 2H); 3.61 (q, 2H); 3.00 (t, 2H).

Exemple 259

4-(5-{{2-(4-Méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[b]thiophène-5-ylamino}méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile



Exemple 259A – La (5-nitrobenzo[*b*]thiophène-2-yl)-(4-méthylpipérazin-1-yl)méthanone. Le composé **259A** est préparé à partir du dérivé **257A** (3.0 g, 13 mmol) et de la 1-méthylpipérazine selon les conditions utilisées pour la préparation de **89A** et en respectant les proportions des divers réactifs. En fin de réaction, le milieu est concentré, puis repris dans du DCM et de l'eau et 20 ml de soude 1N. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur silice pour donner le composé désiré (3.7 g, 90 %).

Spectre de masse (ESI) : m/z 306 (MH^+).

RMN 1H , DMSO- d_6 (ppm) : 8.87 (se, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.25 (dd, 1H); 7.98 (s, 1H); 3.66 (se, 4H); 2.39 (se, 4H); 2.23 (s, 3H).

Exemple 259B – La (5-aminobenzo[*b*]thiophène-2-yl)-(4-méthylpipérazin-1-yl)méthanone. Le composé **259B** est préparé à partir du dérivé **259A** (3.69 g, 12 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **229** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 3.17 g (95 %)

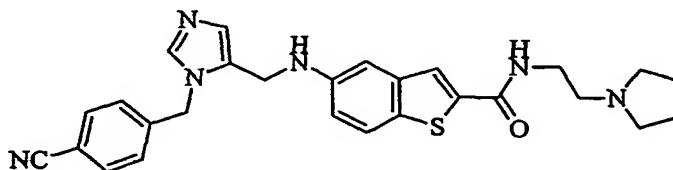
RMN 1H , DMSO- d_6 (ppm) : 7.58 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 6.98 (s, 1H); 6.79 (d, 1H); 5.13 (se, 2H); 3.65 (se, 4H); 2.37 (se, 4H); 2.22 (s, 3H).

Exemple 259 – Le composé **259** est préparé à partir du dérivé **259B** (0.9 g, 3.3 mmol) et de l'aldéhyde **27A** selon les conditions utilisées pour la préparation de **230** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 1.14 g

RMN 1H , DMSO- d_6 (ppm) : 7.80 (d, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.26 (d, 1H); 6.96 (s, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.78 (d, 1H); 6.07 (se, 1H); 5.39 (s, 2H); 4.10 (se, 2H); 3.64 (se, 4H); 2.35 (se, 4H); 2.20 (s, 3H).

Exemple 260

N-(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide



Exemple 260A - Le *N*-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)-5-nitrobenzo[*b*]thiophène-2-carboxamide. Le composé **260A** est préparé à partir du dérivé **257A** (3.2 g, 14 mmol) et de la 2-pyrrolidin-1-yléthylamine selon les conditions utilisées pour la préparation de **89A** et en respectant les proportions des divers réactifs. En fin de réaction, le milieu est concentré, puis repris dans du DCM et de l'eau et 20 ml de soude 1N. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur silice pour donner le composé désiré (3.98 g, 86 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.96 (t, 1H); 8.91 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.24 (dd, 1H); 3.41 (q, 2H); 2.60 (t, 2H); 2.50 (se, 4H + DMSO); 1.69 (se, 4H).

Exemple 260B - Le *N*-(2-pyrrolidin-1-yléthyl)-5-aminobenzo[*b*]thiophène-2-carboxamide. Le composé **260B** est préparé à partir du dérivé **260A** (3.98 g, 12 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **229** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 2.65 g (73 %)

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.55 (se, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 6.97 (s, 1H); 6.80 (d, 1H); 5.16 (se, 2H); 3.38 (q, 2H); 2.60 (t, 2H); 2.50 (se, 4H + DMSO); 1.69 (se, 4H).

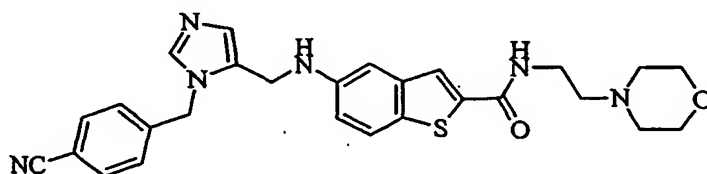
Exemple 260 - Le composé **260** est préparé à partir du dérivé **260B** (1.5 g; 5.2 mmol) et de l'aldéhyde **27A** selon les conditions utilisées pour la préparation de **230** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 1.68 g (57 %)

HPLC (XTerra MS, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 6 mn): pureté 86 %.

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.55 (t, 1H); 7.85-7.75 (m, 4H); 7.61 (d, 1H); 7.16 (d, 2H); 6.97 (s, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.04 (t, 1H); 5.39 (s, 2H); 4.11 (d, 2H); 3.4-3.3 (m, 2H); 2.57 (t, 2H); 2.48 (se, 4H); 1.68 (se, 4H).

Exemple 261

N-(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide



Exemple 261A – Le *N*-(2-morpholino-4-yléthyl)-5-nitrobenzo[*b*]thiophène-2-carboxamide. Le composé **261A** est préparé à partir du dérivé **257A** (2.6 g, 12 mmol) et de 1-(2-aminoéthyl)morpholine selon les conditions utilisées pour la préparation de **89A** et en respectant les proportions des divers réactifs. En fin de réaction, le milieu est concentré, puis repris dans du DCM et de l'eau et 20 ml de soude 1N. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur silice pour donner le composé désiré (4.76 g).

10 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.91 (se, 2H); 8.31 (d, 1H); 8.26-8.2 (m, 2H); 3.58 (t, 4H); 3.42 (q, 2H); 2.48 (se, 2H + DMSO); 2.43 (se, 4H).

Exemple 261B - Le *N*-(2-morpholino-4-yléthyl)-5-aminobenzo[*b*]thiophène-2-carboxamide. Le composé **261B** est préparé à partir du dérivé **261A** (4.76 g) selon les conditions utilisées pour la préparation de **229** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 3.22 g (90 %)

15 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.52 (se, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.80 (dd, 1H); 5.17 (se, 2H); 3.58 (se, 4H); 2.37 (q, 2H); 2.55-2.4 (m, 6H + DMSO).

Exemple 261 - Le composé **261** est préparé à partir du dérivé **261B** (1.00 g; 3.27 mmol) et de l'aldéhyde **27A** selon les conditions utilisées pour la préparation de **230** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 568 mg

20 HPLC (XTerra MS, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 6 mn): pureté 95 %.

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.52 (t, 1H); 7.85-7.75 (m, 4H); 7.60 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 6.97 (s, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.04 (t, 1H); 5.39 (s, 2H); 4.12 (d, 2H); 3.75-3.55 (m, 4H); 3.37 (q, 2H); 2.50-2.40 (m, 6H).

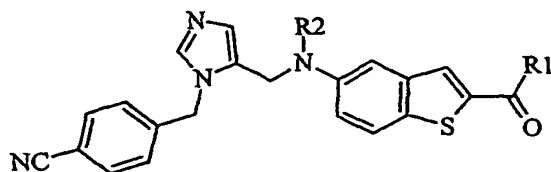
Exemples 262 à 294

Les composés **262** à **264** sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir du dérivé **127**, et des chlorures de sulfonyle correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de **36**, en respectant les proportions des divers réactifs. Les composés **265** à **294** sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir des dérivés **257**, **258**, **259** ou **260** et

des chlorures de sulfonyle correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de **91**, en respectant les proportions des divers réactifs.

Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20 %).

- 5 Finalement, ils sont repris dans un mélange d'eau, d'acétonitrile et d'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R1	R2	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
262°			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(1-méthyl-1 <i>H</i> -imidazole-4-sulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	642	99
263			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(5-diméthylaminonaphthalène-1-sulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	731	96
264			<i>N</i> -(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(quinoline-8-sulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	689	96
265°			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl](toluène-4-sulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	633	99
266°			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl](toluène-2-sulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	633	92
267°			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl](toluène-3-sulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	633	95
268			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(4-méthoxybenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	663	95

269			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(4-fluorobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	651	80
270			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(4-bromobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	711 713	89
271			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(4-cyanobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	658	85
272°			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(4-isopropylbenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	675	95
273			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(4-méthoxybenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	649	92
274			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(4-fluorobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	637	93
275			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(4-bromobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	697 699	95
276°			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(4-cyanobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	644	88
277			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(4-isopropylbenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	661	99
278			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(2-fluorobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	651	82
279			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(2-chlorobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	667 669	90
280			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	675	91

281			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-fluorobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	651	88
282			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(2-fluorobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	637	88
283			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(2-chlorobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	653 655	87
284°			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(2-bromobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	699 701	89
285			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	661	87
286			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-fluorobenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	637	96
287			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthoxybenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	649	99
288			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthoxybenzènesulfonyl)amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	663	96
289			<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazin-4-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]-3-méthoxybenzènesulfonamide	641	92
290			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{[3-méthoxybenzènesulfonyl]-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	655	97
291			<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazin-4-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]-3-fluorobenzènesulfonamide	629	89
292			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{[3-fluorobenzènesulfonyl]-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	647	97

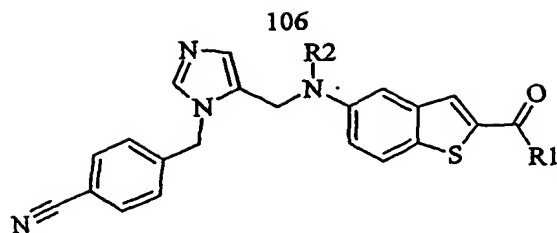
293			<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazin-4-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]-2-chlorobenzènesulfonamide	645 647	96
294°			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{2-chlorobenzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	659 661	99

* Conditions HPLC [C₁₈ XTerra MS; 4.6 x 50 mm, 5 µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 6 minutes]

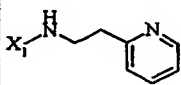
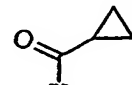
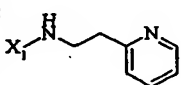
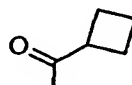
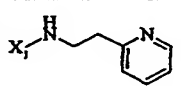
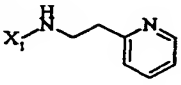
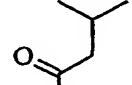
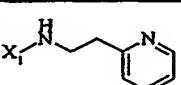
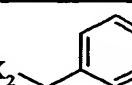
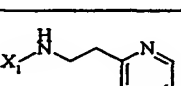
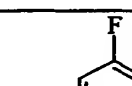
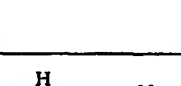
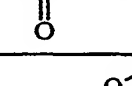

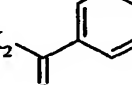
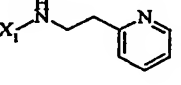

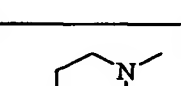
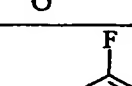
° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple 262: 9.20 (s, 1H); 9.00 (t, 1H); 8.05-7.85 (m, 5H); 7.69 (s, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.46 (d, 2H); 7.34 (d, 1H); 7.00-6.90 (m, 3H); 5.68 (s, 2H); 5.02 (s, 2H); 3.80-3.4 (m, H₂O + 3H); 3.55-3.50 (m, 2H); 3.08 (t, 2H). Exemple 265: 9.77 (t, 1H); 9.21 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.74 (d, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.93 (d, 2H); 7.90 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.47 (d, 2H); 7.41 (AB, 4H); 6.89 (dd, 1H); 5.67 (s, 2H); 4.89 (s, 2H); 4.61 (d, 2H); 2.42 (s, 3H). Exemple 266 (mélange de deux conformères): 9.80 (te, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.77 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.95-7.85 (m, 4H); 7.70 (d, 1H); 7.60-7.30 (m, 6H); 7.10 (d, 1H); 7.02 (d, 0.6H); 6.89 (d, 0.4H); 5.67 (s, 0.8H); 5.63 (s, 1.2H); 4.97 (s, 1.2H); 4.89 (s, 0.8H); 4.64 (d, 2H); 2.42 (s, 1.2H); 2.02 (s, 1.8H). Exemple 267: 9.78 (t, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.76 (d, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.96-7.88 (m, 4H); 7.57 (d, 1H); 7.50-7.40 (m, 5H); 7.41 (s, 1H); 7.24 (d, 1H); 6.89 (dd, 1H); 5.67 (s, 2H); 4.91 (s, 2H); 4.64 (d, 2H); 2.37 (s, 3H). Exemple 272: 9.22 (s, 1H); 9.18 (t, 1H); 8.78 (d, 1H); 8.36 (t, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.94 (d, 2H); 7.87 (d, 2H); 7.80 (te, 1H); 7.50-7.40 (m, 8H); 6.86 (d, 1H); 5.67 (s, 2H); 4.90 (s, 2H); 3.72 (q, 2H); 3.29 (t, 2H); 3.01 (sept, 1H); 1.23 (d, 6H). Exemple 276: 9.83 (t, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.78 (d, 1H); 8.39 (d, 1H); 8.13 (d, 2H); 8.10 (s, 1H); 7.95-7.8 (m, 3H); 7.71 (d, 2H); 7.55 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.46 (d, 2H); 6.93 (d, 1H); 5.66 (s, 2H); 4.98 (s, 2H); 4.65 (d, 2H). Exemple 284: 9.68 (t, 1H); 9.20 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.72 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.95-7.75 (m, 5H); 7.72 (d, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.60-7.2 (m, 5H); 7.10 (d, 1H); 5.63 (s, 2H); 5.17 (s, 2H); 4.61 (d, 2H). Exemple 294: 10.68 (se, 1H); 9.37 (t, 1H); 9.24 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.90-7.85 (m, 3H); 7.75-7.65 (m, 4H); 7.58 (s, 1H); 7.45-7.35 (m, 3H); 7.09 (d, 1H); 5.65 (s, 2H); 5.17 (s, 2H); 3.64 (se, 4H); 3.34 (de, 2H); 2.95 (se, 2H); 2.09 (se, 2H); 2.05-1.80 (m, 2H).

Exemples 295 à 332

Les composés 295 à 332 sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir des dérivés 257, 258, 259 ou 260 et des chlorures d'acide correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de 91, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20 %). Finalement, ils sont repris dans un mélange d'eau, d'acétonitrile et d'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R1	R2	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
295		X ₂ CO _n Pr	<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{butyryl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	549	98
296			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclohexane carbonylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	589	99
297			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl) amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	563	93
298°		X ₂ CO _n Pentyl	<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]hexanoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	577	99
299		X ₂ CO _n Pr	<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]butyramide	541	96
300			<i>N</i> -[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]cyclohexanecarboxamide	581	96
301			<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-méthyl- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]butyramide	555	95
302		X ₂ CO _n Pentyl	<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]hexanamide	569	97
303			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclohexane carbonylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	603	94

304°			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclopropane carbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	561	98
305			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclobutane carbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	575	99
306°		X ₂ CO <i>n</i> Pr	<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]butyrylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	563	99
307			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	577	99
308			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	597	94
309			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-fluorobenzoyl)amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	615	88
310			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthoxybenzoyl)amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	627	96
311			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{(3-chlorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	631 633	95
312			<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-méthyl- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]-3-fluorobenzamide	593	90
313			<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-méthyl- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]-3-méthoxybenzamide	605	87

314°			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclopropanecarbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	547	99
315			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclobutanecarbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	561	99
316			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	583	92
317			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-fluorobenzoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	601	97
318			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-méthoxybenzoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	613	94
319			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-chlorobenzoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	617 619	96
320			<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]cyclopropanecarboxamide	539	95
321			<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]cyclobutanecarboxamide	553	99
322°			<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-méthyl- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]benzamide	575	91
323			<i>N</i> -[3-(4-Cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-méthyl- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]-3-chlorobenzamide	611	89

324			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl}cyclohexanecarbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	595	97
325			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl}cyclopropanecarbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	553	91
326			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl}cyclobutanecarbonylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	567	95
327°		X ₂ CO η Pr	<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl}butanoyl amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	555	95
328			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl}-3-méthylbutyrylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	569	94
329			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl}amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	589	91
330			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl}-3-fluorobenzoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	607	93
331°			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl}-3-méthoxybenzoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	619	94
332			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl}-3-chlorobenzoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	624	91

* Conditions HPLC [C₁₈ XTerra MS, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 6 minutes]

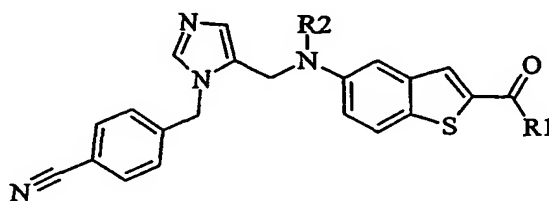
° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple 298: 9.90 (t, 1H); 9.31 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.80 (d, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.05 (d, 1H); 7.97 (t, 1H); 7.84 (d, 2H); 7.80 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.41 (d, 2H); 7.26 (d, 1H); 5.59 (s, 2H); 4.92 (s, 2H); 4.58 (d, 2H); 1.94 (t, 2H); 1.40 (quin, 2H); 1.20-1.00 (m, 4H); 0.76 (t, 3H). Exemple 304: 9.30 (s, 1H); 9.20 (t, 1H); 8.82 (d, 1H); 8.45 (t, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.89 (t, 1H); 8.85 (d, 2H); 7.79 (s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.40 (d, 2H); 7.26 (d, 1H); 5.58 (s, 2H); 4.96 (s, 2H); 3.75 (q, 2H); 3.34 (t, 2H); 1.90 (se, 1H); 0.79 (se, 2H); 0.60 (se, 2H). Exemple

110

306: 9.27 (s, 1H); 9.03 (t, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.74 (d, 1H); 8.39 (d, 1H); 8.10-8.00 (m, 2H); 7.90 (t, 1H); 7.85 (d, 2H); 7.78 (s, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.23 (d, 1H); 5.58 (s, 2H); 4.91 (s, 2H); 3.8-3.2 (m, H₂O + 2H); 3.08 (t, 2H); 1.95 (t, 2H); 1.38 (quin, 2H); 1.09 (sex, 2H); 0.72 (t, 3H). Exemple **314:** 9.88 (t, 1H); 9.31 (s, 1H); 8.88 (s, 1H); 8.79 (d, 1H); 8.43 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.94 (dd, 1H); 7.84 (d, 2H); 7.81 (s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.39 (d, 2H); 7.29 (dd, 1H); 5.58 (s, 2H); 4.98 (s, 2H); 4.66 (d, 2H); 1.2 (se, 1H); 0.80 (se, 2H); 0.61 (q, 2H). Exemple **322:** 11.56 (se, 1H); 9.30 (s, 1H); 7.90-7.80 (m, 3H); 7.68 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.35-7.15 (m, 6H); 5.67 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 4.35 (se, 2H); 3.70 (se, H₂O + 2H); 3.43 (se, 2H); 3.10 (se, 2H); 2.77 (s, 3H). Exemple **327:** 10.64 (se, 1H); 9.35 (t, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.85 (d, 2H); 7.78 (s, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.41 (d, 2H); 7.26 (dd, 1H); 5.57 (s, 2H); 4.92 (s, 2H); 3.63 (te, 4H); 3.35 (de, 2H); 3.04 (se, 2H); 2.05-1.85 (m, 6H); 1.43 (sex, 2H); 0.73 (t, 3H). Exemple **331:** 10.62 (se, 1H); 9.32 (t, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.9-7.8 (m, 3H); 7.70 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.40 (d, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.06 (t, 1H); 6.78 (se, 3H); 5.66 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 3.65-3.5 (m, 7H); 3.33 (de, 2H); 3.02 (se, 2H); 2.00 (se, 2H); 1.95-1.85 (m, 2H).

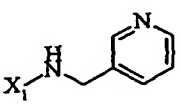
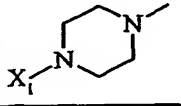
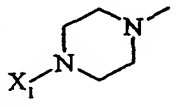
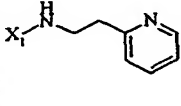
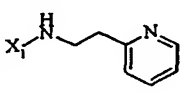
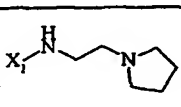
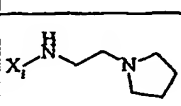
Exemples 333 à 340

Les composés **333** à **340** sont préparés, sous forme de sels d'HCl, à partir des dérivés **257**, **258**, **259** ou **260** et des aldéhydes correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de **170**, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20 %). Finalement, ils sont repris dans un mélange d'eau, d'acétonitrile et d'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R1	R2	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
333		X ₂ nPr	N-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylméthyl]propylamino} benzo[b]thiophène-2-carboxamide	521	98

111

334		X ₂ nBu	N-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{butyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	535	95
335°		X ₂ nPr	4-[5-({[2-(4-Méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]propylamino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile	513	85
336°		X ₂ nBu	4-[5-({Butyl-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]amino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile	527	90
337°		X ₂ nPr	N-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]propylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	535	96
338		X ₂ nBu	N-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]butylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	549	96
339		X ₂ nPr	N-(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]propylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	527	96
340		X ₂ nBu	N-(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{butyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	541	90

* Conditions HPLC [C₁₈ XTerra MS, 4.6 x 50 mm, 5 µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 6 minutes]

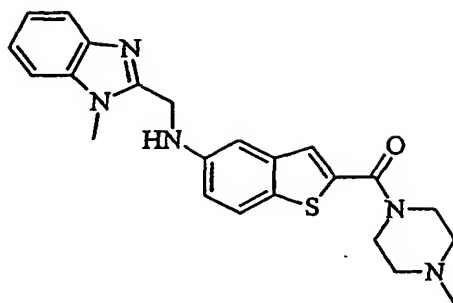
° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple 335: 8.01 (s, 1H); 7.81 (d, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.22 (d, 2H); 7.01 (d, 1H); 6.9-6.8 (m, 2H); 5.39 (s, 2H); 4.35 (s, 2H); 3.90 (se, 4H); 3.12 (se, 6H); 2.69 (s, 3H); 1.41 (sex, 2H); 0.78 (t, 3H). Exemple 336: 9.32 (s, 1H); 7.88 (d, 2H); 7.74 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.50 (s, 1H); 7.44 (d, 2H); 7.06 (se, 1H); 6.85 (de, 1H); 5.64 (s, 2H); 4.47 (s, 2H); 4.42 (de, 2H); 3.54 (se, 2H); 3.45 (de, 2H); 3.22 (te, 2H); 3.11 (qe, 2H); 2.78 (d, 3H); 1.38 (quin, 2H); 1.22 (sex, 2H); 0.83 (t, 3H). Exemple 337: 9.30 (s, 1H); 9.03 (se, 1H); 8.82 (d, 1H); 8.47 (t, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.93-7.85 (m, 4H); 7.69 (d, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.43 (d, 2H); 7.00 (se, 1H); 6.83 (d, 1H); 5.63 (s, 2H); 4.48 (s, 2H); 3.73 (de, 2H); 3.34 (t, 2H); 3.19 (t, 2H); 1.43 (q, 2H); 0.80 (t, 3H).

Exemple 341

{5-[(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[*b*]thiophène-2-yl}-(4-méthylpipérazin-1-yl)méthanone

15

112



Le composé **341** est préparé, sous forme de sel d'HCl, à partir du dérivé **259B** (60 mg; 0.22 mmol) et du 1-méthyl-2-formylbenzimidazole, selon les conditions décrites pour la préparation de **170**, en respectant les proportions des divers réactifs. Le résidu est purifié

5 par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C₁₈ (Waters; 25 x 100 mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100 % d'eau (0.1 % HCl) à 100 % d'acétonitrile (0.1 % HCl) en 15 minutes, pour donner le produit **170** désiré sous forme de chlorhydrate. Quantité obtenue: 56 mg (58 %)

HPLC (C₁₈ XTerra, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) :

10 pureté 97 %.

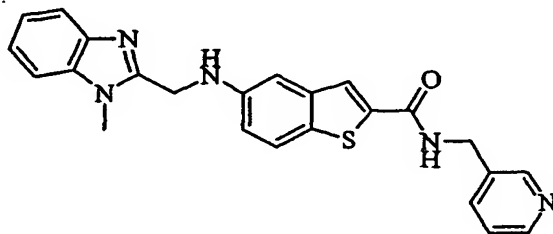
Spectre de masse (ESI) : m/z 420 (MH⁺).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 11.59 (se, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.7-7.55 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.08 (dd, 1H); 5.00 (s, 2H); 4.37 (de, 2H); 4.09 (s, 3H); 3.53 (se, 2H); 3.41 (de, 2H); 3.08 (q, 2H); 2.75 (se, 3H).

15

Exemple 342

N-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide



20

Le composé **342** est préparé, sous forme de sel d'HCl, à partir du dérivé **257C** (60 mg; 0.21 mmol) et du 1-méthyl-2-formylbenzimidazole, selon les conditions décrites pour la préparation de **170**, en respectant les proportions des divers réactifs. Le résidu est purifié

113

par HPLC préparative (Waters Prep 4000), sur une colonne Prep Nova-Pak HR C₁₈ (Waters; 25 x 100 mm; 6 µm) à l'aide d'un gradient total de 100 % d'eau (0.1 % HCl) à 100 % d'acétonitrile (0.1 % HCl) en 15 minutes, pour donner le produit 170 désiré sous forme de chlorhydrate. Quantité obtenue: 10 mg (9 %)

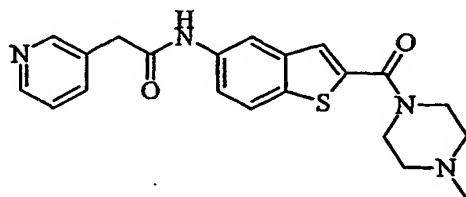
- 5 HPLC (C₁₈ XTerra, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 97 %.

Spectre de masse (ESI) : m/z 428 (MH⁺).

- RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 9.23 (t, 1H); 8.56 (se, 1H); 8.47 (d, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.25-7.15 (m, 3H); 7.02
10 (dd, 1H); 6.46 (t, 1H); 4.61 (d, 2H); 4.48 (d, 2H); 3.85 (t, 3H).

Exemple 343

N-[2-(4-Méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-2-pyridin-3-ylacétamide



15

Le composé 343 est préparé à partir du dérivé 259B (64 mg; 0.23 mmol) et de l'acide 2-pyridin-3-ylacétique, selon les conditions décrites pour la préparation de 40, en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 35 mg (42 %)

- HPLC (C₁₈ XTerra, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) :
20 pureté 99 %.

Spectre de masse (ESI) : m/z 395 (MH⁺).

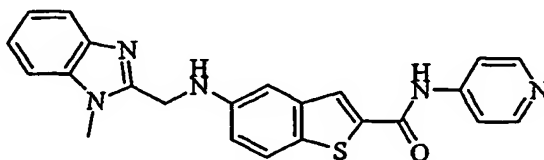
RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 11.08 (se, 1H); 10.79 (s, 1H); 8.91 (s, 1H); 8.82 (d, 1H); 8.48 (d, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.0-7.95 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 7.61 (d, 1H); 4.5-4.35 (m, 2H); 4.05 (s, 2H); 4.1-3.3 (m, H₂O + 4H); 3.2-3.05 (m, 2H); 2.79 (s, 3H).

25

114

Exemple 344

N-(Pyridin-4-yl)-5-[(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide



5

Exemple 344A - *N*-(Pyridin-4-yl)-5-nitrobenzo[*b*]thiophène-2-carboxamide. Le composé **344A** est préparé à partir du dérivé **257A** (2.5 g, 11 mmol) et de la 4-aminopyridine (1.37 g; 14 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **89A**, en respectant les proportions des divers réactifs, en utilisant le DMF comme solvant, et en chauffant à 45°C pendant 24 heures. En fin de réaction, le milieu est concentré, puis repris dans du DCM et de l'eau et 20 ml de soude 1N. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur silice pour donner le composé désiré (1.56 g; 46 %).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 11.08 (s, 1H); 9.00 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.53 (d, 2H); 8.38 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 7.78 (d, 2H).

Exemple 344B - *N*-(Pyridin-4-yl)-5-aminobenzo[*b*]thiophène-2-carboxamide. Le chlorhydrate du composé **344B** est préparé à partir du chlorhydrate du dérivé **344A** (630 mg) selon les conditions utilisées pour la préparation de **229**, en respectant les proportions des divers réactifs et en utilisant l'eau et le méthanol comme solvants. Quantité obtenue: 496 mg (86 %)

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 11.07 (s, 1H); 8.60 (d, 2H); 8.21 (s, 1H); 7.99 (d, 2H); 7.69 (d, 1H); 7.09 (s, 1H); 6.91 (dd, 1H).

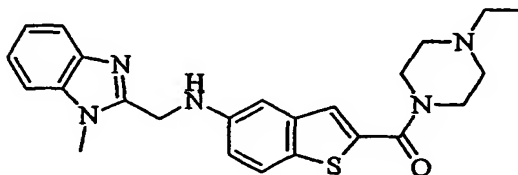
Exemple 344 - Le composé **344** est préparé à partir du dérivé **344B** (780 mg) et du 1-méthyl-2-formylbenzimidazole selon les conditions utilisées pour la préparation de **230** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 613 mg (51 %)

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 10.65 (s, 1H); 8.48 (d, 2H); 8.18 (s, 1H); 7.80-7.72 (m, 3H); 7.61 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.25-7.15 (m, 3H); 7.08 (dd, 1H); 6.56 (t, 1H); 4.64 (d, 2H); 3.86 (s, 3H).

30

Exemple 345

{5-[(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[*b*]thiophèn-2-yl}-(4-éthylpipérazin-1-yl)méthanone



5

Exemple 345A - (5-Nitrobenzo[*b*]thiophèn-2-yl)-(4-éthylpipérazin-1-yl)méthanone

Le composé **345A** est préparé à partir du dérivé **257A** (1.6 g, 7.2 mmol) et de la 1-éthylpipérazine selon les conditions utilisées pour la préparation de **89A** et en respectant les proportions des divers réactifs. En fin de réaction, le milieu est concentré, puis repris dans du DCM et de l'eau et 20 ml de soude 1N. La phase aqueuse est extraite trois fois avec du DCM. Les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair sur silice pour donner le composé désiré (2.2 g, 96 %).

10

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 8.87 (d, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.25 (dd, 1H); 7.98 (s, 1H); 3.68 (se, 4H); 2.44 (se, 4H); 2.38 (q, 2H); 1.02 (s, 3H).

15

Exemple 345B - 5-Aminobenzo[*b*]thiophèn-2-yl)-(4-éthylpipérazin-1-yl)méthanone

Le composé **345B** est préparé à partir du dérivé **345A** (2.2 g, 6.8 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de **229** et en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 1.93 g (97 %)

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.58 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 6.98 (d, 1H); 6.79 (dd, 1H); 5.19 (se, 2H); 3.65 (se, 4H); 2.45-2.35 (m, 6H); 1.01 (t, 3H).

20

Exemple 345 - Le composé **345** est préparé à partir du dérivé **345B** (1.0 g) et du 1-méthyl-2-formylbenzimidazole, selon les conditions décrites pour la préparation de **170**, en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 1.25 g (83 %)

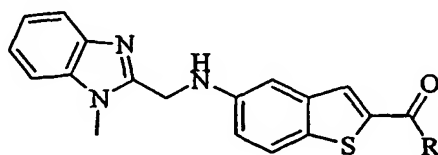
HPLC (C₁₈ XTerra, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 99 %.

25

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.66 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.25-7.10 (m, 3H); 7.02 (dd, 1H); 6.42 (t, 1H); 4.59 (d, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.64 (se, 4H); 2.40-2.30 (m, 6H); 1.01 (t, 3H).

Exemples 346 à 348

Les composés **346** à **349** sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir des dérivés **260B**, **258B** ou **261B** et du 1-méthyl-2-formylbenzimidazole, selon les conditions
 5 décrites pour la préparation de **344**, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits sont ensuite purifiés par chromatographie éclair sur silice, puis repris dans un mélange d'eau, d'acétonitrile et d'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), et finalement lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
346°		<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	434	99
347°		<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	441	98
348°		<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	450	96

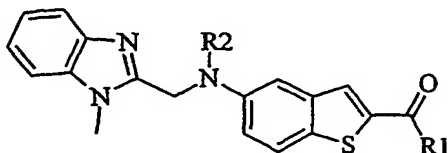
* Conditions HPLC [C₁₈ XTerra MS, 4.6 x 50 mm, 5 µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 6 minutes]

° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple **346**: 8.56 (t, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.4-7.15 (m, 3H); 7.01 (dd, 1H); 6.44 (t, 1H); 4.60 (d, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.36 (t, 2H); 2.56 (t, 2H); 2.54-5.49 (m, 4H+DMSO); 1.67 (se, 4H).
 Exemple **347**: 8.92 (t, 1H); 8.76 (d, 1H); 8.34 (t, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.85-7.70 (m, 6H); 7.65-7.50 (m, 2H); 7.12 (s, 1H); 7.03 (d, 1H); 4.97 (s, 2H); 4.07 (s, 3H); 3.69 (d, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.60 (q, 2H); 3.00 (t, 2H). Exemple **348**: 8.54 (se, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.3-7.15 (m, 3H); 7.01 (d, 1H); 6.44 (se, 1H); 4.61 (se, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.56 (se, 4H); 3.36 (se, 2H); 2.50-5.2 (m, 6H+DMSO).

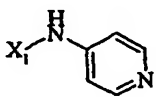
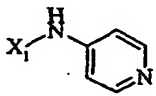
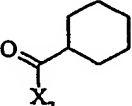
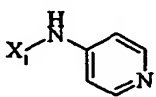
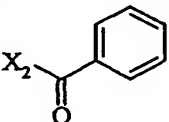
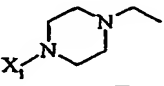
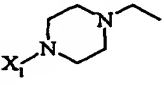
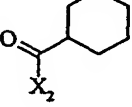
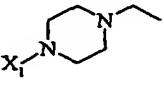
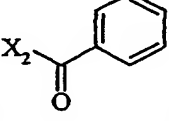
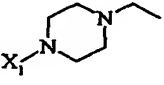
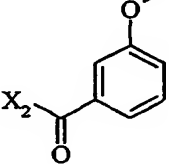
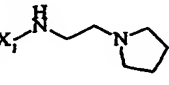
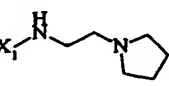
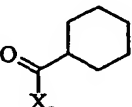
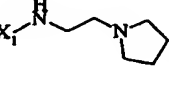
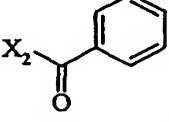
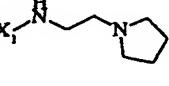
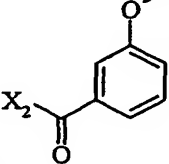
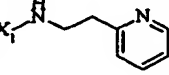
Exemples 349 à 376

Les composés **349** à **376** sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir des dérivés **341**, **342**, **344**, **345**, **346**, **347** ou **348** et des chlorures d'acide correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de **91**, en respectant les proportions des divers
 25 réactifs. Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20

%). Finalement, ils sont repris dans de l'eau, de l'acétonitrile et de l'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R1	R2	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
349		X ₂ CO _n Pr	<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]butyramide	490	97
350			<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]cyclohexanecarboxamide	530	97
351°			<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]benzamide	524	95
352			<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophène-5-yl]-3-méthoxybenzamide	554	84
353		X ₂ CO _n Pr	<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[butyryl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	498	94
354			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)cyclohexanecarbonyl amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	538	89
355			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[benzoyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	532	94
356°			<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-(3-méthoxybenzoyl) amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	562	95

357		$X_2\text{CONPr}$	<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-[butyryl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	484	88
358°			<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)cyclohexane carbonylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	524	92
359			<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-[benzoyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	518	94
360		$X_2\text{CONPr}$	<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -[2-(4-éthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]butyramide	95	504
361			<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-[2-(4-éthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]cyclohexanecarboxamide	91	544
362			<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -[2-(4-éthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]benzamide	93	538
363			<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -[2-(4-éthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]-3-méthoxybenzamide	93	568
364		$X_2\text{CONPr}$	<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)butanoylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	504	90
365°			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)cyclohexane carbonylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	544	95
366			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-[benzoyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	538	92
367			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-(3-méthoxybenzoyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	568	87
368		$X_2\text{CONPr}$	<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-[butyryl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	512	96

369			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)cyclohexanecarbonyl amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	552	98
370			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-[benzoyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	546	97
371			<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-(3-méthoxybenzoyl) amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	576	98
372°		X_2CO_nPr	<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)butanoylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	520	98
373			<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)cyclohexane carbonylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	560	97
374			<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-[benzoyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	554	94
375			<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-(3-méthoxybenzoyl) amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	584	95

* Conditions HPLC [C₁₈ XTerra MS, 4.6 x 50 mm, 5 µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 6 minutes]

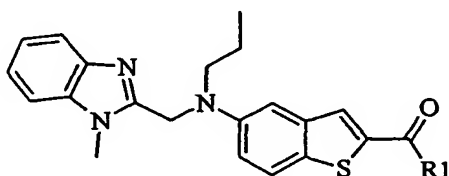
° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple 351: 11.19 (se, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 7.88 (de, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.55-7.45 (m, 3H); 7.44 (d, 2H); 7.30-7.05 (m, 3H); 5.60 (s, 2H); 4.55-4.3 (m, 2H); 4.00 (s, 3H); 3.9-3.3 (m, H₂O + 4H); 3.15-3.05 (m, 2H); 2.77 (se, 3H). Exemple 356: 9.72 (t, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.76 (d, 1H); 8.38 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.00-7.80 (m, 4H); 7.60-7.53 (m, 3H); 7.12 (t, 1H); 7.07 (s, 1H); 6.97 (d, 1H); 6.82 (dd, 1H); 5.64 (s, 2H); 4.62 (d, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.60 (s, 3H). Exemple 358: 11.88 (se, 1H); 10.85 (se, 1H); 8.50 (d, 2H); 8.35 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.75 (d, 2H); 7.53-7.46 (m, 3H); 7.22 (t, 1H); 7.14 (t, 1H); 5.20 (s, 2H); 3.79 (s, 3H); 2.2-2.15 (m, 1H); 1.8-0.8 (m, 10H). Exemple 365: 10.70 (se, 1H); 9.38 (t, 1H); 8.29 (se, 2H); 8.12 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.65-7.50 (m, 3H); 5.41 (s, 2H); 3.95 (s, 3H); 3.65 (se, H₂O + 4H); 3.35 (de, 2H); 3.05-3.00 (m, 2H); 2.22 (te, 1H); 1.95-0.70 (m, 14H). Exemple 372: 11.04 (s, 1H); 9.39 (t, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.65-7.50 (m, 3H); 5.46 (s, 2H); 3.98 (de, 2H); 3.96 (s, 3H);

120

3.84 (te, 2H); 3.75-3.70 (m, 2H); 3.55 (de, 2H); 3.35-3.30 (m, 2H); 3.13 (qe, 2H); 2.16 (t, 2H); 2.51 (sex, 2H); 0.78 (t, 3H).

Exemples 377 à 383

- 5 Les composés 377 à 383 sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir des dérivés 341, 342, 344, 345, 346, 347 ou 348 et du *n*-propionaldéhyde, selon les conditions décrites pour la préparation de 170, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20 %). Finalement, ils
- 10 sont repris dans de l'eau, de l'acétonitrile et de l'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R1	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
377		{5-[(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)propylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-yl}-(4-méthylpiperazin-1-yl)méthanone	462	99
378°		<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)propylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	470	97
379		<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)propylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	456	92
380		{5-[(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)propylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-yl}-(4-éthylpipérazin-1-yl)méthanone	476	99
381°		<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)propylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	476	98
382		<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)propylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	484	95
383°		<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)propylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	492	97

* Conditions HPLC [C₁₈ XTerra MS, 4.6 x 50 mm, 5 µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 6 minutes]

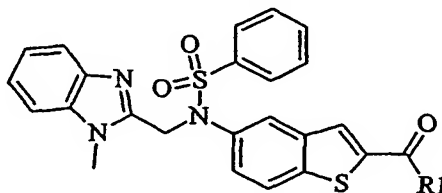
° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple **378**: 9.63 (t, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.76 (d, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.05-7.95 (m, 2H); 7.90 (t, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.61 (t, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.17 (d, 1H); 5.23 (s, 2H); 6.61 (d, 2H); 4.04 (s, 3H); 3.52 (t, 2H); 1.68 (qe, 2H); 0.94 (t, 3H). Exemple **381**: 10.82 (se, 1H); 9.22 (t, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.61 (t, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.16 (dd, 1H); 5.23 (s, 2H); 4.11 (s, 3H); 3.9-3.5 (m, H₂O + 4H); 3.51 (t, 2H); 3.33 (de, 2H); 3.01 (se, 2H); 2.00 (se, 2H); 1.90-1.85 (m, 2H); 1.68 (sex, 2H); 0.94 (t, 3H). Exemple **383**: 9.25 (t, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.16 (dd, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.00-3.95 (m, 2H); 3.90-3.80 (m, 2H); 3.69 (de, 2H); 3.55-3.45 (m, 4H); 3.30 (de, 2H); 3.11 (qe, 2H); 1.68 (sex, 2H); 0.94 (t, 3H).

Exemples 384 à 390

Les composés **384** et **388** sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir des dérivés **341** ou **346** et du chlorure de benzènesulfonyle, selon les conditions décrites pour la préparation de **91**, en respectant les proportions des divers réactifs. Les composés **385**, **386**, **387**, **389** et **390** sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir des dérivés **342**, **344**, **345**, **347** ou **348**, et du chlorure de benzènesulfonyle, selon les conditions décrites pour la préparation de **36**, en respectant les proportions des divers réactifs.

Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20 %).

Finalement, ils sont repris dans de l'eau, de l'acétonitrile et de l'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R1	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
384°		{5-[Benzènesulfonyl-(1-méthyl-1H-benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[b]thiophène-2-yl}-(4-méthylpipérazin-1-yl)méthanone	560	90

122

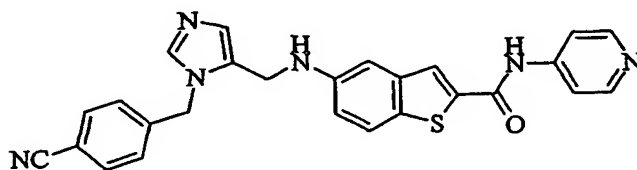
385		<i>N</i> -(Pyridin-3-ylméthyl)-5-[benzènesulfonyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	568	96
386		{5-[Benzènesulfonyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-yl}-(4-éthylpipérazin-1-yl)méthanone	574	94
387		<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-[benzènesulfonyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	574	91
388°		<i>N</i> -(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-[benzènesulfonyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	582	98
389°		<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-[benzènesulfonyl-(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	590	99

* Conditions HPLC [C₁₈ XTerra MS, 4.6 x 50 mm, 5 µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 6 minutes]

° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple 384: 11.34 (se, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.95-7.60 (m, 9H); 7.55-7.45 (m, 2H); 7.22 (d, 1H); 5.46 (s, 2H); 4.50-4.25 (m, 2H); 4.03 (s, 3H); 3.60-3.30 (m, 4H); 3.20-3.00 (m, 2H); 2.77 (s, 3H). Exemple 388: 9.15 (t, 1H); 8.80 (d, 1H); 8.43 (t, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.00-7.60 (m, 11H); 7.58-7.45 (m, 2H); 7.25 (d, 1H); 5.49 (s, 2H); 4.03 (s, 3H); 3.75-3.70 (m, 2H); 3.31 (t, 2H). Exemple 389: 12.03 (se, 1H); 9.38 (t, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 7.88-7.63 (m, 8H); 7.55-7.48 (m, 2H); 7.28 (dd, 1H); 5.50 (s, 2H); 4.03 (s, 3H); 3.97 (de, 2H); 3.83 (te, 2H); 3.75-3.65 (m, 2H); 3.53 (de, 2H); 3.25-3.00 (m, 2H); 3.32 (se, 2H).

Exemple 391

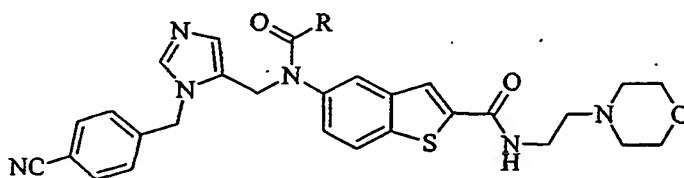
N-(Pyridin-4-yl)-5-[[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino]benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide



Le composé 391 est préparé à partir du dérivé 88 selon la méthode décrite pour la préparation de 344A en présence d'un excès de 4-aminopyridine.

Exemples 392 à 395

Les composés **392** à **395** sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir du dérivé **261** et des chlorure d'acide correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de **91**, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20 %). Finalement, ils sont repris dans de l'eau, de l'acétonitrile et de l'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
392		<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]butanoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	571	99
393		<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclohexanecarbonylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	611	97
394		<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-{{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	605	98
395°		<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-méthoxybenzoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	635	97

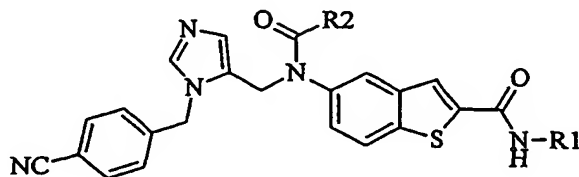
- * Conditions HPLC [C₁₈ XTerra MS, 4.6 x 50 mm, 5 µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 6 minutes]
 ° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple **395**: 11.06 (se, 1H); 9.38 (t, 1H); 9.31 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.90-7.80 (m, 3H); 7.72 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.41 (d, 2H); 7.19 (d, 1H); 7.06 (t, 1H); 6.79 (se, 3H); 5.66 (s, 2H); 5.13 (s, 2H); 4.0-3.95 (m, 2H); 3.88-3.81 (m, 2H); 3.71-3.68 (m, 2H); 3.57 (s, 3H); 3.57-3.52 (m, 2H); 3.32 (se, 2H); 3.20-3.10 (m, 2H).

Exemples 396 à 400

Les composés **396** à **400** sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir du dérivé **261** ou du dérivé **391** et des chlorure d'acide correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de **91**, en respectant les proportions des divers réactifs. Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en

124

utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20 %). Finalement, ils sont repris dans de l'eau, de l'acétonitrile et de l'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R1	R2	Nom des composés
396°			<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-méthylbutanoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide
397			<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]cyclohexanecarbonylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide
398			<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide
399			<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]butanoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide
400			<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]-3-méthoxybenzoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide

- 5 ° Exemple **396**: HPLC (XTerra MS, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 6 mn): pureté 93 %. Spectre de masse (ESI) : m/z 585 (MH⁺). RMN ¹H, DMSO-*d*₆ (ppm): 9.43 (se, 1H); 9.29 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.04 (d, 1H); 7.85 (d, 2H); 7.77 (s, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.42 (d, 2H); 7.25 (d, 1H); 5.58 (s, 2H); 4.94 (s, 2H); 4.00-3.96 (m, 2H); 3.90-3.86 (m, 2H); 3.74-3.72 (m, 2H); 3.58-3.54 (m, 2H); 3.34 (se, 2H); 3.15-3.12 (m, 2H); 2.05-1.92 (m, 1H); 1.87 (se, 2H); 0.75 (d, 6H).

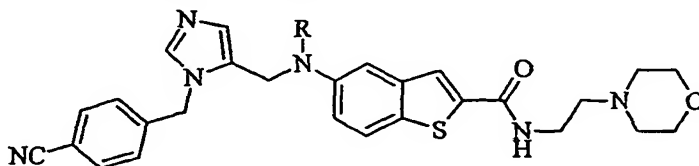
Exemples 401 à 403

- Le composé **401** est préparé sous forme de sels d'HCl à partir du dérivé **261** et du chlorure de benzène sulfonyle, selon les conditions décrites pour la préparation de **36**, en respectant les proportions des divers réactifs. Le composé **402** est préparé sous forme de sels d'HCl à partir du dérivé **261** et du benzaldéhyde, selon les conditions décrites pour la préparation de **159A**, en respectant les proportions des divers réactifs. Le composé **403** est préparé sous forme de sels d'HCl à partir du dérivé **261** et du propionaldéhyde,

selon les conditions décrites pour la préparation de **170**, en respectant les proportions des divers réactifs.

Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20 %).

- 5 Finalement, ils sont repris dans de l'eau, de l'acétonitrile et de l'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R	Nom des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
401°		<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	641	99
402		<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-{benzyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	591	93
403°		<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]propylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	543	99

* Conditions HPLC [C₁₈ XTerra MS, 4.6 x 50 mm, 5 µm; λ = 220 nm; Gradient 100 % H₂O (+ 0.05 % TFA) à 100 % CH₃CN (+ 0.05 % TFA) en 6 minutes]

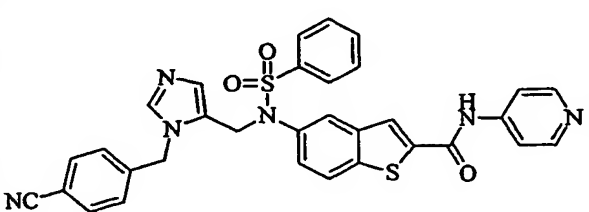
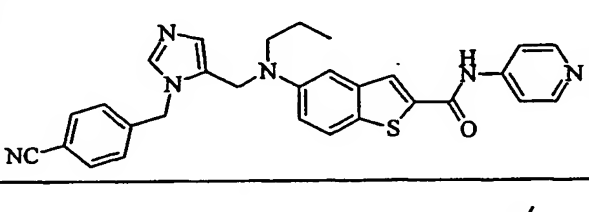
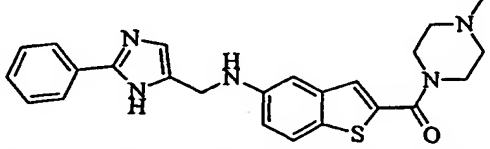
- 10 ° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm). Exemple **401**: 11.03 (se, 1H); 9.38 (t, 1H); 9.21 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.94 (d, 2H); 7.89 (d, 1H); 7.77 (t, 1H); 7.64-7.59 (m, 2H); 7.54-7.46 (m, 6H); 6.88 (dd, 1H); 5.67 (s, 2H); 4.93 (s, 2H); 4.00-3.96 (m, 2H); 3.88-3.81 (m, 2H); 3.72-3.70 (m, 2H); 3.57-3.53 (m, 2H); 3.33 (se, 2H); 3.15-3.10 (m, 2H). Exemple **403**: 11.25 (se, 1H); 9.44-9.21 (m, 2H); 8.04 (s, 1H); 7.91 (d, 2H); 7.73 (d, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.44 (d, 2H); 6.99 (se, 1H); 6.87 (d, 1H); 5.66 (s, 2H); 4.49 (s, 2H); 3.99-3.96 (m, 2H); 3.91-3.84 (m, 2H); 3.72-3.70 (m, 2H); 3.57-3.53 (m, 2H); 3.34-3.32 (m, 2H); 3.20 (t, 2H); 3.15-3.11 (m, 2H); 1.44 (sex, 2H); 0.81 (t, 3H).

Exemples 404 à 406

- 20 Le composé **404** est préparé sous forme de sels d'HCl à partir du dérivé **391** et du chlorure de benzène sulfonyle, selon les conditions décrites pour la préparation de **36**, en respectant les proportions des divers réactifs. Les composés **405** et **406** sont préparés sous forme de sels d'HCl à partir du dérivé **391** ou du dérivé **259B** et des aldéhydes correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de **170**, en respectant
- 25 les proportions des divers réactifs.

Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20 %). Finalement, ils sont repris dans de l'eau, de l'acétonitrile et de l'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.

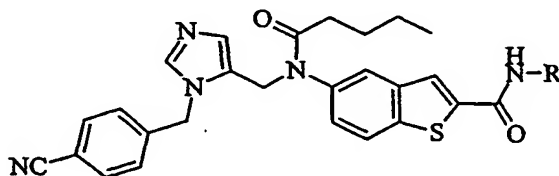
5

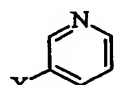
Ex.	Structures	Nom des composés
404		<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide
405		<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]propylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide
406°		{5-[(2-Phényl-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl)amino] benzo[<i>b</i>]thiophène-2-yl}-(4-méthylpipérazin-1-yl)méthanone

° HPLC (XTerra MS, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 6 mn): pureté 91 %. Spectre de masse (ESI) : m/z 432 (MH⁺).

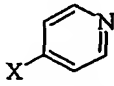
Exemples 407 et 408

- 10 Les composés **407** et **408** est préparé à partir du dérivé **249** selon la méthode décrite pour la préparation de **344A** en présence de deux équivalents d'aminopyridine.



Ex.	R	Noms des composés	Masse (M+H) ⁺	Pureté HPLC*
407		<i>N</i> -(Pyridin-3-yl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino} benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	549	99

127

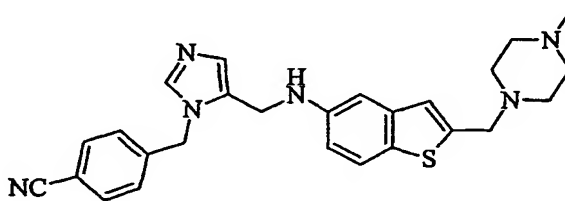
408°		<i>N</i> -(Pyridin-4-yl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3 <i>H</i> -imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino}benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide	549	95
------	---	---	-----	----

° RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm): 12.38 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 9.20 (s, 1H); 8.78 (d, 2H); 8.50 (d, 2H); 8.12 (d, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.84 (d, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.40 (d, 2H); 7.36 (dd, 1H); 5.58 (s, 2H); 4.94 (s, 2H); 1.98 (t, 2H); 1.40 (quin, 2H); 1.12 (sex, 2H); 0.73 (t, 3H).

5

Exemple 409

4-(5-{{[2-(4-méthylpipérazine-1-ylméthyl)benzo[*b*]thiophèn-5-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile



10

Exemple 409A – La 2-(4-méthylpipérazine-1-ylméthyl)benzo[*b*]thiophèn-5-ylamine. Le composé **259B** (300 mg; 1.0 mmol) est dissous dans du THF anhydre (3 ml) et l'hydruide de lithium et d'aluminium (solution 1M dans le THF; 4.35 ml; 4.3 mmol) est ajouté lentement sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité à 70°C jusqu'à ce que la réaction soit complète (5 heures). Il est ensuite refroidit à température ambiante puis neutralisé (attention, réaction très violente) par ajouts successifs d'eau (165 µl), d'une solution de soude (15 % dans l'eau, 165 µl) et d'eau (495 µl). La suspension résultante est filtrée, et le précipité est lavé avec du DCM. Le filtrat est concentré pour donner un solide jaune pâle (336 mg, pureté 84%). Il est utilisé dans la suite des opérations sans autre forme de purification.

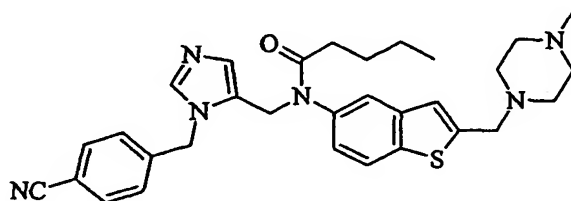
RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.45 (d, 1H); 6.99 (s, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.63 (d, 1H); 4.99 (s, 2H); 3.66 (s, 2H); 2.50-2.30 (m, 8H); 2.15 (s, 3H).

Exemple 409 – Le composé **409** (336 mg, 84 %) est préparé à partir du dérivé **409A** et du dérivé **27A**, selon les conditions décrites pour la préparation de **170** en respectant les proportions des divers réactifs. Quantité obtenue: 388 mg (78 %)

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.80 (d, 2H); 7.75 (s, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.26 (d, 2H); 6.99 (s, 1H); 6.93 (s, 1H); 6.73 (s, 1H); 6.62 (d, 1H); 5.87 (se, 1H); 5.38 (s, 2H); 4.07 (s, 2H); 3.67 (s, 2H); 2.55-2.20 (m, 8H); 2.14 (s, 3H).

Exemple 410

***N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(4-méthylpiperazin-1-ylméthyl)benzo[*b*]thiophèn-5-yl]pentanamide**



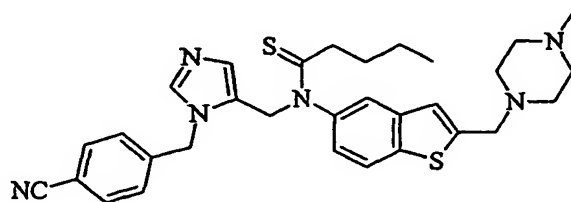
Le composé **410** est préparé à partir du dérivé **409** (388 mg) et du chlorure de pentanoyle, selon les conditions décrites pour la préparation de **91** en respectant les proportions des divers réactifs. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie éclair (DCM/MeOH/NH₄OH 90/9/1), pour donner le produit désiré (284 mg, 62 %).

HPLC (C₁₈ XTerra, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté 98 %.

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm) : 7.86 (d, 1H); 7.77 (d, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.19 (d, 2H); 6.95 (d, 1H); 6.53 (s, 1H); 5.32 (s, 2H); 4.81 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 2.6-2.2 (m, 8H); 2.16 (s, 3H); 1.87 (t, 2H); 1.36 (quin, 2H); 1.15-1.03 (m, 2H); 0.71 (s, 3H).

Exemple 411

***N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(4-méthylpiperazin-1-ylméthyl)benzo[*b*]thiophèn-5-yl]pentanethioamide**



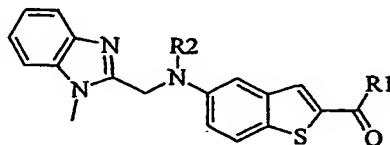
Le composé **410** (215 mg, 0.4 mmol) est dissous dans du toluène (3 ml) sous atmosphère d'azote et le réactif de Lawesson (96 mg, 0.24 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 115°C pendant 3 heures. De la pyridine est ajoutée (3 ml) et la chauffe est poursuivie pendant 18 heures. Le mélange est ensuite co-éaporé deux fois au toluène et l'huile résiduelle est purifiée par HPLC préparative (Waters Prep

129

4000), sur une colonne LiChroprep RP-18 (Merck; 50 x 150 mm; 15-25 μ m) à l'aide d'un gradient total de 100% d'eau (0.1 % HCl) à 100 % d'acétonitrile (0.1 % HCl) en 25 minutes, puis lyophilisée pour donner le produit **411** sous forme de sel d'HCl (30 mg).
 RMN ^1H , DMSO- d_6 (ppm) : 9.28 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.77-7.75 (m, 3H); 7.68 (s, 1H);
 5 7.33 (d, 2H); 7.23 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 5.7-5.3 (m, 4H); 4.4-4.1 (m, 2H); 3.6-2.7 (m, 8H); 2.77 (s, 3H); 2.33 (t, 2H); 1.56 (quin, 2H); 1.06 (sex, 2H); 0.67 (s, 3H).

Exemples 412 à 418

- Les composés **412** à **417** sont préparés, sous forme de sels d'HCl, à partir des dérivés **341**, **346** ou **348** et des chlorures d'acides correspondants, selon les conditions décrites pour la préparation de **91**, en respectant les proportions des divers réactifs. Le composé **418** est préparé sous forme de sel d'HCl à partir du dérivé **341** et du benzaldéhyde, selon les conditions décrites pour la préparation de **170**, en respectant les proportions des divers réactifs.
- 15 Les produits sont ensuite purifiés par filtration sur silice à l'aide du CombiFlash Optix 10 (Isco), et en utilisant un gradient de méthanol dans le dichlorométhane (0 à 20 %). Finalement, ils sont repris dans de l'eau, de l'acétonitrile et de l'acide chlorhydrique (1N dans l'eau), puis lyophilisés pour être caractérisés.



Ex.	R1	R2	Nom des composés
412			<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]-3-chlorobenzamide
413			<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]-3-fluorobenzamide
414			<i>N</i> -(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)- <i>N</i> -[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[<i>b</i>]thiophèn-5-yl]-3-méthylbutanamide

130

415			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-3-chlorobenzoylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide
416			<i>N</i> -(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-3-méthylpentanoylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide
417			<i>N</i> -(2-Morpholino-4-yléthyl)-5-[(1-méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)-3-méthylpentanoylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-carboxamide
418°			{5-[(1-Méthyl-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-ylméthyl)benzylamino]benzo[<i>b</i>]thiophène-2-yl}-(4-méthylpiperazin-1-yl)méthanone

° HPLC (XTerra MS, λ 220 nm, 100 % H₂O à 100 % CH₃CN (+ 0.1 % TFA) en 6 mn): pureté 91 %. Spectre de masse (ESI) : m/z 561 (MH⁺).

5

A) Evaluation de l'inhibition de la Protéine Farnésyl Transférase :

Principe :

La farnésylation du peptide dansylé GCVLS, catalysée par l'enzyme protéine Farnésyl Transférase, entraîne un changement du spectre d'émission du groupe dansyl, et
10 notamment une augmentation de l'émission à 505 nm quand la molécule est excitée à 340 nm. Mesurée au spectrofluorimètre, cette émission est proportionnelle à l'activité de l'enzyme (Pompliano et al., J. Am. Chem. Soc. 1992; 114: 7945-7946).

Matériel

15 Tampon de réaction :

55 mM TRIS/HCl pH 7.5; 5,5 mM DTT; 5,5 mM MgCl₂; 110 μ M ZnCl₂, 0,22 % B-octyl-B D-glucopyranoside.

Substrats :

20 Farnésyl pyrophosphate (FPP), (Sigma)

Peptide dansylé dansyl-GCVLS (Neosystem/Strasbourg, France)

Enzyme :

La protéine farnésyl transférase est partiellement purifiée à partir de cerveau de boeuf par chromatographie d'échange d'ion sur Q-sépharose (Pharmacia) (Moore et al., J. Biol. Chem. 1991, 266: 14603-14610, Reiss et al., Cell 1990, 62: 81-88).

5 Méthode

Le mélange réactionnel contenant 2 μ M de FPP, 2 μ M de dansyl GCVLS avec ou sans (zéro) la quantité d'enzyme donnant une intensité de 100 au spectrofluorimètre après incubation de 10 minutes à 37°C, est préparé sur la glace.

Dans un tube Eppendorf 360 μ L de mélange réactionnel sont mélangés à 40 μ L de produit à tester 10x concentré ou de solvant, et incubés 10 minutes à 37°C. La réaction est stoppée sur la glace et l'intensité de la fluorescence est mesurée (excitation 340 nm, slit 4 nm, émission 505 nm, slit 10 nm). Les tests sont effectués en dupliquât. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition. Dans ces conditions, les dérivés de la présente invention ont été identifiés comme des inhibiteurs puissants de la protéine farnésyl transférase ($IC_{50} < 10 \mu$ M).

Adaptation de la méthode à un format 96 puits :

La procédure est similaire à celle ci-dessus, à part que les mesures sont effectuées dans un appareil à 96 puits « Black Fluorotrack 200 » (Greiner, Poitiers, France) et que les lectures sont effectuées à l'aide d'un fluorimètre à 96 puits « Spectrametrix Gemini » (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)

B) Evaluation de l'inhibition de la Protéine Géranyl géranyl Transférase I :

Matériel

25

Tampon de réaction :

55 mM TRIS/HCl pH 7.5; 5,5 mM DTT; 5,5 mM $MgCl_2$; 110 μ M $ZnCl_2$, 0,22 % N-octyl-B D-glucopyranoside.

30 Substrats :

3H -géranylgéranyl pyrophosphate (GGPP), 66 μ M, 15 Ci/mmol, (Isotopchim)

Protéine Rho-GST recombinante

Enzyme :

La GGPT I est partiellement purifiée à partir de cerveau de boeuf par chromatographie d'échange d'ion sur Q-sépharose (Pharmacia); élution à 0.23 et 0.4 M NaCl resp.

- 5 (Moore et al., J. Biol. Chem. 1991, 266: 14603-14610; Reiss et al., Cell 1990, 62: 81-88).

Méthode

- 10 Le mélange réactionnel contenant 0.2 μ M de 3 H-GGPP, 1 μ M de RhoA-GST avec ou sans (zéro) 5 μ l de GGPT / essai, est préparé sur la glace.

Dans un tube Eppendorf, 45 μ l de mélange réactionnel sont mélangés à 5 μ l de produit à tester 10 x concentré ou de solvant, et incubés 45 mn à 37°C. Un aliquote de 45 μ l est déposé sur un filtre de phosphocellulose P81 (Whatman, Maidstone, UK) numéroté, lavé par de l'éthanol à 50 %, acide phosphorique (0.5%) et compté par scintillation.

- 15 Les tests sont effectués en double. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition.

Adaptation de la méthode à un format 96 puits :

- La procédure est similaire à celle ci-dessus, à part que les mesures sont effectuées dans des plaques 96 puits (Nunc, France) puis les réactions sont passées sur un « Unifilter » à 20 96 puits (Whatman, Maidstone, UK) contenant un tampon de phosphocellulose P81 à l'aide d'un système « Filtermate 196 » (Packard, France). Après lavage par de l'éthanol à 50 %, acide phosphorique (0.5%) les filtres sont comptés par scintillation sur un instrument « Packard Topcount ».

- 25 Les tests sont effectués en triple. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition.

- 30 Les dérivés de la présente invention sont des inhibiteurs des enzymes qui catalysent la prénylation des protéines et plus particulièrement de la PFTase. Ils se distinguent des dérivés les plus proches de l'art antérieur, non seulement par leur structure chimique originale mais également par leur activité biologique et plus particulièrement par leur efficacité à inhiber la PFTase.

C) Résultats :

Les composés de la présente invention décrits dans les exemples précédents ont été testés pour déterminer leur activité inhibitrice sur la PFTase selon la méthode ci-dessus. Ils ont été trouvés comme inhibant la PFTase avec une $IC_{50} < 1\mu M$.

- 5 Les quelques exemples qui suivent, choisis parmi les composés de la présente invention, illustrent la capacité tout à fait inattendue de ces composés à inhiber puissamment la PFTase soit de manière sélective par rapport à la PGGTase soit de manière équivalente:

Exemple	IC_{50} PFTase (nM)	IC_{50} PGGTase (nM)
28	4	10
30	6	10000
33	6	70
34	10	10000
40	2	-
46	1	-
55	3	10000
57	3	10000
91	2	-
92	2	-
97	1	-
100	6	-
101	5	-
113	8	-
164	8	20
165	10	60
167	400	7

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé de formule générale (I) ou un sel physiologiquement acceptable d'un composé de formule générale (I) associé à un ou plusieurs agents thérapeutiques, tels que par exemple des agents anticancéreux comme par exemple des anticancéreux cytotoxiques tels que la

navelbine, la vinflunine, le taxol, le taxotère, le 5-fluorouracile, le méthotrexate, la doxorubicine, la camptothécine, la gemcitabine, l'étoposide, le cis-platine ou le BCNU ou des anticancéreux hormonaux comme le tamoxifène ou la médroxyprogestérone. Ou encore, en association avec un inhibiteur de la biosynthèse des farnésyl et

5 géranylgéranyl pyrophosphates tel qu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase comme la lovastatine, la simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine, cêrivastatine. Le traitement par radiations (rayons X ou gamma) pouvant être délivrées à l'aide d'une source externe ou par implantation de minuscules sources radioactives internes peut également être associé à l'administration d'un inhibiteur de la protéine Farnésyle

10 Transférase appartenant à la présente invention. Ces traitements peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des cancers tels que le cancer du poumon, du pancréas, de la peau, de la tête, du cou, de l'utérus, des ovaires, anal, de l'estomac, du colon, du sein, de l'oesophage, du petit intestin, de la glande thyroïde, de la prostate, du rein, de la vessie, les leucémies aiguës ou chroniques, ou encore une combinaison de 2

15 ou plus de ces cancers. Ces traitements peuvent également être utilisés pour le traitement ou la prévention des resténose ou de l'athérosclérose, des infections liées à la PFTase telles que l'hépatite delta ou encore des désordres prolifératifs bénins.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale (I) ou un de ses sels

20 acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié. Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés.

25 Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

30 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles

végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

5 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, 10 isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

15 Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

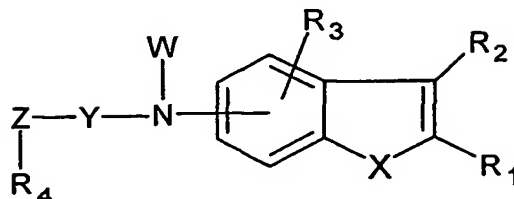
20 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,75 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de 25 l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

136

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I) :

**I**

dans laquelle

W représente :

Hydrogène, SO_2R_5 , $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}_5$, $(\text{CH}_2)_n\text{R}_6$, $\text{CS}(\text{CH}_2)_n\text{R}_5$

X représente :

S ou NH

Y représente :

$(\text{CH}_2)_p$, CO, $(\text{CH}_2)_p\text{CO}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$

Quand $\text{Y} = \text{CO}$, $(\text{CH}_2)_p\text{CO}$ ou $\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$ alors W représente uniquement un hydrogène ou $(\text{CH}_2)_n\text{R}_6$.

Quand $\text{Y} = \text{CO}$ alors X représente uniquement S.

Z représente :

Imidazole, benzimidazole, isoxazole, tétrazole, oxadiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline, quinoline, thiophène, ces hétérocycles pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C_1 - C_{15} alkyle, halogène, OMe, CN, NO_2 , OH, CF_3 , OCF_3 , OCH_2Ph , SMe, COOMe, COOEt, COOH, CONHOH, SO_2NH_2 , CONH_2 .

Quand Z = pyridine alors X représente uniquement S.

R_1 représente :

COOR_6 , CONR_6R_7 , $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{COOR}_7$, $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, CH_2OR_6 , $(\text{CH}_2)_p\text{R}_6$, $\text{CH}=\text{CHR}_6$.

R_2 représente :

a) Hydrogène,

b) C_1 - C_{10} alkyle, cycloalkyle, C_3 - C_{30} alkényle, C_3 - C_{20} alkynyle

- c) un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi C₁-C₆ alkyle, halogène, phényle, naphthyle, NO₂, CN, CF₃, OR₆, SR₆, NR₆R₇, COOR₆, CONR₆R₇, COR₆.

R₃ représente :

- 5 Hydrogène, C₁-C₆ alkyle, halogène, OMe, CN, NO₂, OH, CF₃, OCF₃, OCH₂Ph, SMe, COOMe, COOEt, COOH, CONHOH, SO₂NH₂, CONH₂.

R₄ représente :

- a) Hydrogène,
b) C₁-C₆ alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis
10 parmi aryle, cyanophényle, nitrophényle, aminophényle, méthoxyphényle, hydroxyphényle, hétérocycle, halogène, CN, NO₂, OR₂, SR₂, NR₂R₃, COOR₂;
c) un aryle,
d) un hétérocycle.

R₅ représente :

- 15 a) un phényle ou un naphthyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi C₁-C₆ alkyle, halogène, phényle, naphthyle, NO₂, CN, CF₃, OR₆, SR₆, NR₆R₇, COOR₆, CONR₆R₇, COR₆;
b) C₁-C₁₅ alkyle, C₃-C₃₀ alkényle ou C₃-C₂₀ alkynyle non substitué ou substitué
20 par un ou plusieurs résidus choisis parmi halogène, COOMe, COOH, OR₂, CF₃, CN, SR₂; un cycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OR₂, CF₃, CN, SR₂; un alkylcycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OR₂, CF₃, CN, SR₂;
c) un hétérocycle,
d) NR₆R₇.

- 25 R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent,

- a) Hydrogène; C₁-C₁₅ alkyle, C₃-C₃₀ alkényle ou C₃-C₂₀ alkynyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi halogène, COOMe, COOH, OR₂, CF₃, CN, SR₂; un cycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OR₂, CF₃, CN, SR₂; un alkylcycloalkyle non substitué ou substitué
30 par un halogène, OMe, OH, CF₃, CN, SMe
b) Un hétérocycle, un alkylhétérocycle
c) Un aryle, un alkylaryle, un alkyl diaryle.

- d) R_6 et R_7 lorsqu'ils sont adjacents, pris ensemble, peuvent former un cycle de 4 à 6 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés et pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, S ou O et pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C_1-C_{15} alkyle, aryle, alkylaryle.

n représente :

0 à 10

p représente :

1 à 6

- lesdits composés de formule I pouvant se présenter sous toutes leurs formes stéréoisomères, y compris tous les isomères optiques, ainsi que leurs mélanges racémiques, ainsi que leurs sels et solvates acceptables pour l'usage thérapeutique.
2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R_2 , R_3 et R_4 représentent un hydrogène et Y un méthylène (CH_2).
 3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z représente un reste imidazolyle ou pyridyle.
 4. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z représente un reste imidazolyle et R_4 un groupement méthyle, benzyle non substitué ou substitué par un groupement nitrile, nitro ou méthoxy en position 4.
 5. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre.
 6. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un NH et R_2 un phényle.
 7. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que R_1 représente $CONR_6R_7$
 8. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que W représente SO_2R_5
 9. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que W représente $CO(CH_2)_nR_5$
 10. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que W représente $(CH_2)_nR_6$
 11. Un composé selon la revendication 1 sélectionné parmi :

L'acide (2S) 2-[(5-{2-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-

yl]acétylamino}benzo[b]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque

L'acide (2S) 2-[(5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-

ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque

L'acide (2S) 2-[(5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque

L'acide (2S) 2-[(4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-(méthylsulfanyl)butyrique

5 L'acide (2S) 2-[(4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-(méthylsulfanyl)butyrique

L'acide (2S) 2-[(4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque

10 L'acide (2S) 2-[(4-{(2-chlorobenzènesulfonyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque

L'acide (2S) 2-[(5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoïque

Le 5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

15 Le 4-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

Le 5-{(benzènesulfonyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle

20 Le 4-{(benzènesulfonyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle

Le (2S) 2-[(5-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-(méthylsulfanyl)butyrate de méthyle

Le (2S) 2-[(4-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-(méthylsulfanyl)butyrate de méthyle

25 Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-4-{benzène sulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-méthylsulfanyléthyl)-4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

30 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-4-yl]benzènesulfonamide

Le *N*-(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

- Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(2-méthylsulfanyléthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 5 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]benzènesulfonamide
- Le (2*S*) 2-[(4-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoate de méthyle
- Le (2*S*) 2-[(5-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]-4-méthylpentanoate de méthyle
- 10 Le (2*S*) 2-[(5-{Benzènesulfonyl-[3-(4-cyano benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carbonyl)amino]acétate de méthyle
- Le *N*-Cyclopentyl-4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 15 Le *N*-Cyclopentyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-Butyl-4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-Butyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 20 Le *N*-[3-(Méthylsulfanyl)propyl]-4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-[3-(Méthylsulfanyl)propyl]-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 25 Le *N*-[3-(Isopropoxy)propyl]-4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-[3-(Isopropoxy)propyl]-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-[3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényl]-4-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 30 Le *N*-[3,7-Diméthyl-octa-2,6-diényl]-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-Cyclohexyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Méthylpropyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

5 Le *N*-Méthyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-Ethyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

10 Le *N,N*-Diéthyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2,2-Diméthylpropyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-Propyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

15 Le *N*-Allyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Méthoxyéthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

20 Le *N*-Cyclopropyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(Pyridin-2-ylméthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

25 Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(Pyridin-4-ylméthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

30 Le *N*-(Pyridin-2-yléthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(3-Oxo-2,3-dihydroisoxazol-5-ylméthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(4-méthylpipérazin-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]benzènesulfonamide

Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(4-benzylpipérazin-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]benzènesulfonamide

5 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-{2-[4-(4-fluorophényl)pipérazin-4-carbonyl]benzo[*b*]thiophène-5-yl}benzènesulfonamide

Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-{2-[4-(2-cyanophényl)pipérazin-4-carbonyl]benzo[*b*]thiophène-5-yl}benzènesulfonamide

10 Le *N*-(Benzyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Phényléthyl)-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

L'acide 4-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylique

15 Le 4-(5-{[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile

Le 4-(5-{[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-4-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile

20 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]butyramide

Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]benzamide

25 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-2-chlorobenzamide

Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-3-chlorobenzamide

30 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-4-chlorobenzamide

Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-3-fluorobenzamide

Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-2-trifluorométhylbenzamide

Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-4-cyanobenzamide

5 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-2-phénylacétamide

Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]cyclohexanecarboxamide

10 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-4-yl]-3-chlorobenzamide

La 1-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-yl]-3-[2-(méthylsulfanyl)phényl]-1-[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]urée

Le 4-[5-((2-Phényléthyl)[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]amino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile

15 Le 4-[5-((Ethyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]amino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile

Le 4-[5-((Propyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]amino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile

20 Le 4-[5-((Butyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]amino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile

Le 4-[5-((2-Phényléthyl)[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-4-yl]amino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile

Le 4-[5-((Propyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-4-yl]amino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile

25 Le 4-[5-((Butyl[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-4-yl]amino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile

Le 4-[5-((Cyclohexylméthyl)[2-(thiomorpholine-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-4-yl]amino)méthyl]imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile

30 Le 3-butyl-7-{{3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl}amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

L'acide 3-butyl-7-{{3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl}amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxylique

Le 4-(5-{[3-Butyl-2-(thiomorpholine-4-carbonyl) benzo[b]thiophène-7-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile

Le 4-(5-{[3-Butyl-2-(pipéridine-1-carbonyl)benzo[b]thiophène-7-ylamino]méthyl}imidazol-1-ylméthyl)benzonitrile

5 Le *N*-Butyl-3-Butyl-7-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

10 Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[pyridin-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[pyridin-3-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[3-méthyl-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

15 Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[3-benzyl-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[thiophène-2-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

20 Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[thiophène-3-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[quinoléin-3-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

25 Le *N*-Butyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

Le 4-[5-({2-[(2-thiophène-2-yléthylamino)méthyl]benzo[b]thiophène-5-ylamino)méthyl}imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile

30 Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{butyryl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{hexanoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[b]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{(3-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

5 Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{(3-méthoxybenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{(4-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

10 Le *N*-(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{butyryl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{hexanoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

15 Le *N*-(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{(3-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{(3-méthoxybenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

20 Le *N*-(2-Thiophène-2-ylméthyl)-5-{(4-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-Butyl-5-{butyryl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-Butyl-5-{hexanoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

25 Le *N*-Butyl-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-Butyl-5-{(3-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

30 Le *N*-Butyl-5-{(3-méthoxybenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-Butyl-5-{(4-fluorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N,N*-Diméthyl-5-{benzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-[3-(4-Cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[3-phényl-2-(piperidine-1-carbonyl)-1*H*-indol-5-yl]-benzamide

5 Le *N*-[3-(4-Cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[3-phényl-2-(thiomorpholine-4-carbonyl)-1*H*-indol-5-yl]-benzamide

Le *N*-(Isobutyl)-5-{benzoyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-amino}-3-phényl-1*H*-indole-2-carboxamide

10 L'acide cyclohexanecarboxylique [3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-[3-phényl-2-(piperidine-1-carbonyl)-1*H*-indol-5-yl]-amide

L'acide cyclohexanecarboxylique [3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-[3-phényl-2-(thiomorpholine-4-carbonyl)-1*H*-indol-5-yl]-amide

Le *N*-(isobutyl)-5-{[3-(4-cyano-benzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-cyclohexanecarbonyl-amino}-3-phényl-1*H*-indole-2-carboxamide

15

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

20 Le *N*-(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]heptanoylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]cyclohexane carbonylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

25 Le *N*-(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl) amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

Le *N*-Butyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]cyclohexanecarbonylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

30 Le *N*-Butyl-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl)amino} benzo[*b*] thiophène-2-carboxamide

Le *N*-(2-Thiophène-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]heptanoylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

- Le *N*-Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]heptanoylamino}benzo[*b*] thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutyryl)amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 5 Le *N*-(Thiophène-2-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-cyclopentylpropionyl)amino}benzo[*b*] thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-Butyl-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-cyclopentylpropionyl)amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{butyryl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 10 Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]cyclohexane carbonylamino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl) amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 15 Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]pentanoylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]propylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{butyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 20 Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-fluorobenzènesulfonyl)amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-fluorobenzènesulfonyl)amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 25 Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthoxybenzènesulfonyl)amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthoxybenzènesulfonyl)amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(4-méthylpipérazin-4-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-3-méthoxybenzènesulfonamide
- 30 Le *N*-(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{{[3-méthoxybenzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino}benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide

- Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(4-méthylpipérazin-4-carbonyl) benzo[*b*]thiophène-5-yl]-3-fluorobenzènesulfonamide
- Le *N*-(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{3-fluorobenzènesulfonyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 5 Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{butyryl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]cyclohexane carbonylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl) amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 10 Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]hexanoylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl) benzo[*b*]thiophène-5-yl]cyclohexanecarboxamide
- 15 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-3-méthyl-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]butyramide
- Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl) benzo[*b*]thiophène-5-yl]hexanamide
- Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]cyclohexane carbonylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 20 Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthylbutyryl) amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 25 Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-fluorobenzoyl) amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-(3-méthoxybenzoyl) amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{(3-chlorobenzoyl)-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl] amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 30 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-3-méthyl-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-3-fluorobenzamide

- Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-3-méthyl-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-3-méthoxybenzamide
- Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{benzoyl-[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 5 Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-3-fluorobenzoyl amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-3-méthoxybenzoyl amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(Pyridin-3-ylméthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-3-chlorobenzoyl amino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 10 Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-3-méthyl-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]benzamide
- Le *N*-[3-(4-Cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]-3-méthyl-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]-3-chlorobenzamide
- 15 Le *N*-(2-Pyrrolidin-1-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]cyclohexanecarbonylamino} benzo[*b*] thiophène-2-carboxamide
- 4-[5-({[2-(4-Méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]propylamino}méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile
- 4-[5-({Butyl-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*]thiophène-5-yl]amino}méthyl)imidazol-1-ylméthyl]benzonitrile
- 20 Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]propylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- Le *N*-(2-Pyridin-2-yléthyl)-5-{[3-(4-cyanobenzyl)-3*H*-imidazol-4-ylméthyl]butylamino} benzo[*b*]thiophène-2-carboxamide
- 25 Le *N*-(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*] thiophène-5-yl]butyramide
- Le *N*-(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*] thiophène-5-yl]cyclohexanecarboxamide
- Le *N*-(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*] thiophène-5-yl]benzamide
- 30 Le *N*-(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-*N*-[2-(4-méthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*] thiophène-5-yl]-3-méthoxybenzamide

150

Le *N*-(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-*N*-[2-(4-éthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*] thiophène-5-yl]butyramide

Le *N*-(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-[2-(4-éthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*] thiophène-5-yl]cyclohexanecarboxamide

5 Le *N*-(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-*N*-[2-(4-éthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*] thiophène-5-yl]benzamide

Le *N*-(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)-*N*-[2-(4-éthylpipérazine-1-carbonyl)benzo[*b*] thiophène-5-yl]-3-méthoxybenzamide

10 La {5-[(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)propylamino]benzo[*b*]thiophène-2-yl}-(4-méthylpipérazin-1-yl)méthanone

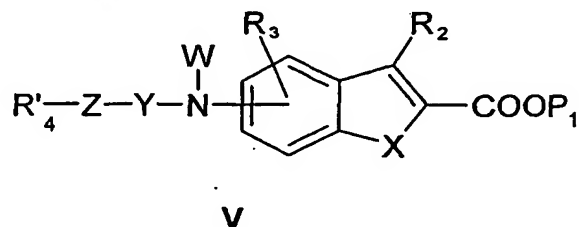
La {5-[(1-Méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)propylamino]benzo[*b*]thiophène-2-yl}-(4-éthylpipérazin-1-yl)méthanone

La {5-[Benzènesulfonyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[*b*]thiophène-2-yl}-(4-méthylpipérazin-1-yl)méthanone

15 La {5-[Benzenesulfonyl-(1-méthyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylméthyl)amino]benzo[*b*]thiophène-2-yl}-(4-éthylpipérazin-1-yl)méthanone

ainsi que leurs sels et solvates acceptables pour l'usage thérapeutique.

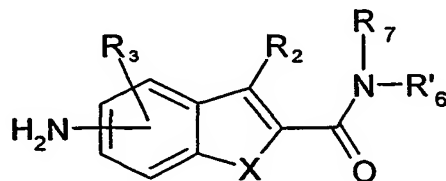
12. Procédé de préparation des composés de formule générale (Ia) selon l'une des
20 revendications 1 à 11 caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule générale (V)



dans laquelle R_2 , R_3 , R'_4 , W , X , Y et Z sont définis comme précédemment, P_1 représente soit un groupement protecteur, soit l'entité $COOP_1$ peut représenter un
25 ester qui seront retirés juste avant la condensation pour conduire à l'acide carboxylique libre, avec un intermédiaire de formule R_6R_7NH dans laquelle R_6 et R_7 sont définis comme précédemment. Ces étapes seront ensuite suivies d'une transformation de R'_4 en R_4 .

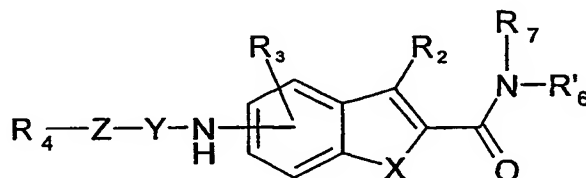
151

13. Procédé de préparation des composés de formule générale (Ia) selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule générale (VIII)



VIII

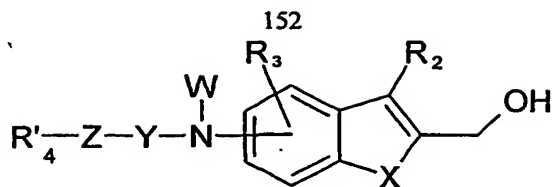
- 5 dans laquelle R_2 , R_3 , R'_6 , R_7 et X sont définis comme précédemment, avec un intermédiaire de formule générale R'_4 -Z-Y- L_1 dans laquelle Z , Y et R'_4 sont définis comme précédemment et L_1 représente soit un groupe partant soit un hydroxyle. Soit enfin la partie Y- L_1 représente $(CH_2)_{n-1}$ -CHO et la réaction avec l'amine (VIII) revient à une réaction d'amination réductrice. Cette étape conduit à un intermédiaire de formule
- 10 générale (IX) :



IX

- qui peut soit donner directement les composés de formule générale (Ia) dans lesquels W est un hydrogène, soit être traité par un réactif de formule générale W - L_2 dans laquelle W est défini comme précédemment et L_2 représente soit un groupe partant,
- 15 soit un hydroxyle. L'entité W - L_2 peut également représenter soit un isocyanate ou un isothiocyanate, soit un aldéhyde. Ces étapes seront ensuite suivies d'une transformation de R'_6 en R_6

14. Procédé de préparation des composés de formule générale (Ib) selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule
- 20 générale (XI)

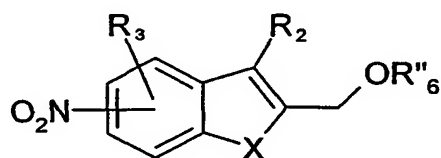


XI

dans laquelle R_2 , R_3 , R'_4 , Z , Y , W et X sont définis comme précédemment, avec un intermédiaire de formule générale R'_6-L_3 dans laquelle R'_6 est défini comme précédemment et L_3 représente soit un groupe partant, soit un alcool suivi d'une

5

15. Procédé de préparation des composés de formule générale (Ib) selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce que l'on transforme un intermédiaire de formule générale (XV)



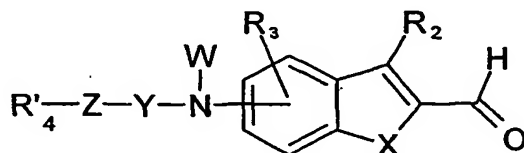
XV

dans laquelle R_2 , R_3 , et X sont définis comme précédemment et R''_6 correspond soit à R'_6 soit à un précurseur de R'_6 , par réduction de la fonction nitro en amine puis condensation successive avec un intermédiaire de formule générale $R_4-Z-Y-L_1$, dans laquelle Z , Y , R_4 et L_1 sont définis comme précédemment, puis avec un intermédiaire de formule générale $W-L_2$ dans laquelle W et L_2 sont définis comme précédemment

10

15

16. Procédé de préparation des composés de formule générale (Ic) selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce que l'on transforme un intermédiaire de formule générale (XVII)

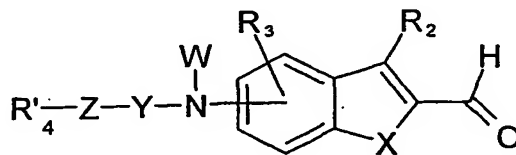


XVII

dans laquelle R_2 , R_3 , W , Z , Y , R'_4 et X sont définis comme précédemment par réaction avec un sel de phosphonium de formule générale $Ph_3PCH_2R_6^+ X^-$ dans laquelle R_6 est défini comme précédemment suivi d'une transformation de R'_4 en R_4 .

20

17. Procédé de préparation des composés de formule générale (Id) selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce que l'on transforme un intermédiaire de formule générale (XVII)



XVII

- 5 dans laquelle R_2 , R_3 , W , Z , Y , R'_4 et X sont définis comme précédemment par réaction avec un sel de phosphonium de formule générale $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{R}_6^+ \text{X}^-$ dans laquelle R_6 est défini comme précédemment suivi d'une réduction de la double liaison formée puis d'une transformation de R'_4 en R_4 .
- 10 18. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, comme médicaments.
- 15 19. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des désordres liés à la farnésylation et à la géranylgéranlylation des protéines.
- 20 20. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement ou la prévention des cancers tels que le cancer du poumon, du pancréas, de la peau, de la tête, du cou, de l'utérus, des ovaires, anal, de l'estomac, du colon, du sein, de l'oesophage, du petit intestin, de la glande thyroïde, de la prostate, du rein, de la vessie, les leucémies aiguës ou chroniques, ou encore une combinaison de 2 ou plus de ces cancers.
- 25 21. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable et administrées en association avec un agent anticancéreux comme par exemple des anticancéreux cytotoxiques tels que la navelbine, la vinflunine, le taxol, le taxotère, le 5-fluorouracile, le méthotrexate, la doxorubicine, la camptothécine, la gemcitabine, l'étoposide, le cis-platine ou le

BCNU ou des anticancéreux hormonaux comme le tamoxifène ou la médroxyprogestérone pour le traitement ou la prévention des cancers.

- 5 22. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable et administrées en association avec un agent inhibiteur de la biosynthèse des farnésyl et géranylgeranyl pyrophosphates tel qu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase comme la lovastatine, la simvastatine, pravastatine, fluvastatin, atorvastatine, cérivastatine.
- 10 23. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable et administrées en association avec un traitement par radiations (rayons X ou gamma) pour le traitement ou la prévention des cancers.
- 15 24. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement ou la prévention de la resténose ou de l'athérosclérose.
- 20 25. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement ou la prévention des infections liées à la PFTase telles que l'hépatite delta.
26. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédient actif au moins un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement ou la prévention des désordres prolifératifs bénins.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 décembre 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/098852 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 409/12, A61K 31/33, A61P 43/00,
C07D 409/14, 413/14, 403/12, 417/14

rue Malbec, F-81100 Castres (FR). ETIEVANT, Chantal
[FR/FR]; 24, rue Henry IV, F-81100 Castres (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01905

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(22) Date de dépôt international : 5 juin 2002 (05.06.2002)

(81) États désignés (national) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US,
ZA.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

(30) Données relatives à la priorité :
01/07384 6 juin 2001 (06.06.2001) FR

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : PIERRE
FABRE MEDICATENT [FR/FR]; 45, Place Abel Gance,
F- 92100 Boulogne (FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 17 avril 2003

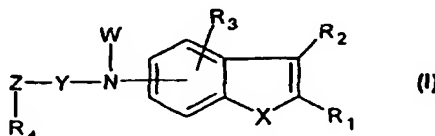
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PEREZ,
Michel [FR/FR]; 45, chemin de la Pique, F-81100 Castres
(FR). LAMOTHE, Marie [FR/FR]; 32, chemin du Cor-
poral, F-81100 Castres (FR). HILL, Bridget [GB/FR]; 10,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL BENZOTHIENYL OR INDOLE DERIVATIVES, AND USE THEREOF AS INHIBITORS OF PRENYL
TRANSFERASE PROTEINS

(54) Titre : DERIVES DE BENZOTHIENYLE OU D'INDOLE ET LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE PRO-
TEINES PRENYL TRANSFERASE



(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I), wherein, in particular: W represents H, SO₂R₅, CO(CH₂)_nR₅, (CH₂)_nR₆, CS(CH₂)_nR₅; X represents S or NH; Y represents (CH₂)_p, CO, (CH₂)_pCO, CH=CH-CO; Z represents a heterocycle, imidazole, benzimidazole, isoxazole, tetrazole, oxadiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline, quinoline, thiophene; R₁ represents COOR₆, CONR₆R₇, CO-NH-CH(R₆)-COOR₇, CH₂NR₆R₇, CH₂OR₆, (CH₂)_pR₆, CH=CHR₆; R₂ represents in particular hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, a substituted or unsubstituted phenyl; R₃ and R₄ represent hydrogen, C₁-C₆ alkyl; R₅ represents a substituted or unsubstituted phenyl or naphthyl; R₆ and R₇, identical or different, represent hydrogen, C₁-C₁₅ alkyl, a heterocycle, an aryl; n represents 0 to 10; p represents 1 to 6.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à des composés répondant à la formule générale (I): dans laquelle, en particulier, W représente H, SO₂R₅, CO(CH₂)_nR₅, (CH₂)_nR₆, CS(CH₂)_nR₅; X représente S ou NH; Y représente (CH₂)_p, CO, (CH₂)_pCO, CH=CH-CO; Z représente un hétérocycle, imidazole, benzimidazole, isoxazole, tétrazole, oxadiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline, quinoline, thiophène; R₁ représente COOR₆, CONR₆R₇, CO-NH-CH(R₆)-COOR₇, CH₂NR₆R₇, CH₂OR₆, (CH₂)_pR₆, CH=CHR₆; R₂ représente notamment Hydrogène, C₁-C₁₀ alkyle un phényle non substitué ou substitué R₃ et R₄ représente Hydrogène, C₁-C₆ alkyle; R₅ représente un Phényle ou un naphthyle non substitué ou substitué; R₆ et R₇ identiques ou différents, représentent Hydrogène, C₁-C₁₅ alkyle, un hétérocycle, un aryle; n représente 0 à 10 p représente 1 à 6.

WO 02/098852 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/FR 02/01905

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/12 A61K31/33 A61P43/00 C07D409/14 C07D413/14
C07D403/12 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 65898 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 23 December 1999 (1999-12-23) cited in the application claims	1, 18, 19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2003

Date of mailing of the international search report

16/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/01905

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9965898	A	23-12-1999	AU 4822299 A	05-01-2000
			CA 2335435 A1	23-12-1999
			EP 1097150 A1	09-05-2001
			JP 2002518387 T	25-06-2002
			NO 20006401 A	15-12-2000
			WO 9965898 A1	23-12-1999
			US 6420555 B1	16-07-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem internationale No
PCT/FR 02/01905

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D409/12 A61K31/33 A61P43/00 C07D409/14 C07D413/14
C07D403/12 C07D417/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 65898 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 23 décembre 1999 (1999-12-23) cité dans la demande revendications -----	1, 18, 19

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 janvier 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/01/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Des internationale No

PCT/FR 02/01905

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9965898	A	23-12-1999	AU 4822299 A	05-01-2000
			CA 2335435 A1	23-12-1999
			EP 1097150 A1	09-05-2001
			JP 2002518387 T	25-06-2002
			NO 20006401 A	15-12-2000
			WO 9965898 A1	23-12-1999
			US 6420555 B1	16-07-2002

THIS PAGE BLANK (USPTO)